

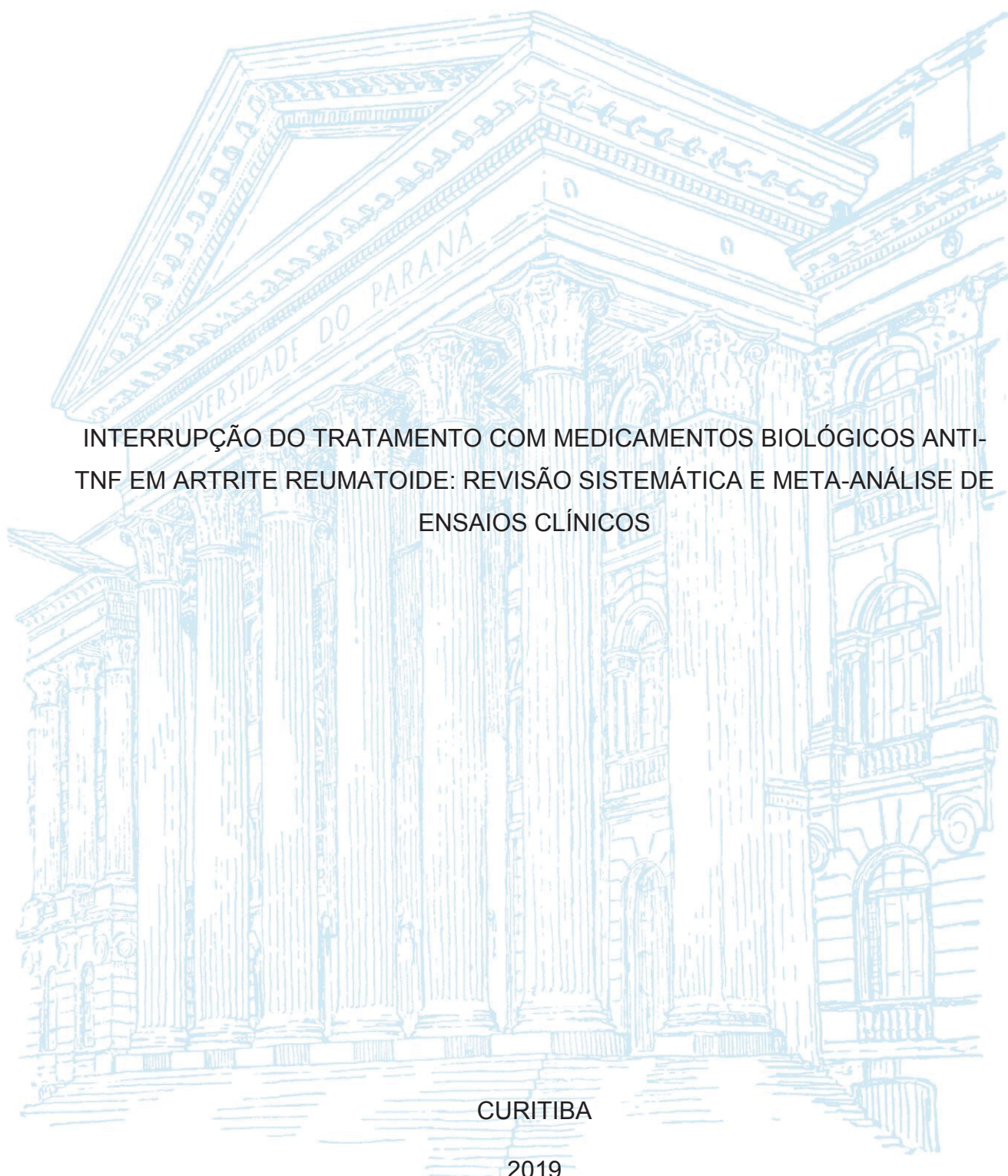
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GISELE BALAN

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF EM ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS

CURITIBA

2019



GISELE BALAN

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF EM ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dr<sup>a</sup> Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Profa. Dr<sup>a</sup> Helena Hiemisch Lobo Borba

CURITIBA

2019

Balan, Gisele

Interrupção do tratamento com medicamentos biológicos Anti-TNF em artrite reumatoide [recurso eletrônico]: revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos / Gisele Balan – Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Professora Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

1. Artrite reumatoide. 2. Medicamentos biológicos. 3. Interrupção do tratamento. I. Souza, Astrid Wiens. II. Borba, Helena Hiemisch Lobo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1901



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **GISELE BALAN** intitulada: **Interrupção do tratamento com medicamentos biológicos anti-TNF em artrite reumatoide: revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

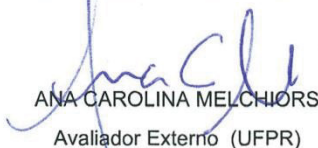
Curitiba, 25 de Fevereiro de 2019.

  
ASTRID WIENS SOUZA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

  
LUANA LENZI

Avaliador Externo Pós-Doc (UFPR)

  
ANA CAROLINA MELCHIOR  
Avaliador Externo (UFPR)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela vida, saúde e proteção.

À minha família e amigos pelo incentivo, apoio, amor e compreensão pelas minhas ausências durante o mestrado.

Às professoras Astrid Wiens Souza e Helena Hiemisch Lobo Borba, pela orientação, apoio e, principalmente, pela confiança.

À Bruna Aline Bagatim, segunda revisora deste trabalho, obrigada pela amizade, apoio e pelo aprendizado compartilhado nos últimos dois anos.

Às farmacêuticas do Hospital da Cruz Vermelha Brasileira filial do Paraná, obrigada pela compreensão e pelas trocas de plantões, para que eu pudesse cumprir as atividades do mestrado.

Aos colegas do laboratório de controle de qualidade que contribuíram no desenvolvimento deste trabalho.

## EPÍGRAFE

“Ter fé não significa estar livre de momentos difíceis, mas ter força para enfrentá-los sabendo que não estamos sozinhos”.

Papa Francisco

## **APRESENTAÇÃO**

Esta dissertação de mestrado está inserida no projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação dos critérios de interrupções do tratamento da artrite reumatoide", que obteve financiamento por meio do Edital - CHAMADA UNIVERSAL MCTI/CNPq Nº 14/2014. Este estudo abrangente tem como objetivo avaliar os critérios de interrupções do tratamento da artrite reumatoide com nove medicamentos biológicos (Abatacepte, Adalimumabe, Anakinra, Certolizumabe Pegol, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe e Tocilizumabe).

O escopo da dissertação aqui apresentada envolve uma sub-análise deste projeto de pesquisa, referente aos medicamentos: Adalimumabe, Certolizumabe Pegol, Etanercepte, Golimumabe e Infliximabe, pertencentes à classe terapêutica dos inibidores do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF).



## RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica e autoimune, caracterizada por inflamação sinovial persistente e lesão associada à cartilagem articular e ao osso subjacente, além de diversas manifestações extra-articulares. O tratamento da AR deve ser iniciado logo após estabelecido o diagnóstico, uma vez que a terapia medicamentosa instituída precocemente previne danos estruturais e melhora a capacidade funcional do paciente. Embora se disponha de amplo arsenal terapêutico, com regimes determinados em protocolos clínicos, a definição de critérios de interrupção do tratamento ainda permanece uma questão incerta. Diante da necessidade de evidências científicas para orientar a descontinuação da terapia, o presente trabalho buscou realizar uma revisão sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e *Long Term Extension* (LTE) sobre os motivos relacionados à interrupção do tratamento com medicamentos biológicos anti-TNF (Adalimumabe - ADA, Certolizumabe pegol - CZP, Etanercepte - ETN, Golimumabe - GOL e Infliximabe - IFX). Para tal, foi realizada busca nas seguintes bases de dados: Medline, Cochrane Library, Scopus, IPA (International Pharmaceutical Abstracts), Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS Biblioteca Virtual em Saúde), e CRD-NHS, HTA (Centre for Reviews and Dissemination da Universidade de York - nas bases do National Institute for Health research e Health Technology Assessment). Instrumentos de avaliação da qualidade das publicações foram aplicados para os ECR (JADAD e Risco de Viés da Cochrane). Meta-análise direta e a meta-regressão foram realizadas comparando os medicamentos em estudo com o grupo controle para os principais motivos de interrupção da terapia (falta de eficácia e reações adversas). No total de descontinuações, houve diferença significativa para os medicamentos ADA, CZP e ETN quando comparados ao placebo. Em relação às descontinuações por falta de efetividade, para todos os medicamentos, as descontinuações foram significativamente maiores no grupo controle, favorecendo, portanto, os anti-TNF. Concernente às descontinuações por reações adversas, houve maior taxa no grupo tratamento com os medicamentos ADA, CZP e IFX versus placebo, não houve diferença estatisticamente significativa para o medicamento GOL, e houve mais descontinuações no grupo controle quando comparado com ETN, o que pode ser explicado pela associação do placebo com o metotrexato em grande parte dos grupos. As descontinuações totais para os medicamentos CZP e ETN e as descontinuações por reações adversas para o GOL tiveram influência significativa ( $p < 0,05$ ) da variável contínua tempo, indicando que o risco de descontinuar o uso do medicamento aumenta ao longo do tratamento. Por fim, determinar um período de tratamento para a AR com medicamentos anti-TNF é importante para prevenir que os pacientes se exponham a riscos desnecessários de reações adversas, atingir a remissão da atividade da doença e otimizar a alocação dos recursos públicos destinados a tratamentos de alto custo.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Medicamentos biológicos; Interrupção do tratamento.



## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune chronic systemic inflammatory disease characterized by persistent synovial inflammation and damage to the articular cartilage and the underlying bone, in addition to several extra-articular manifestations. Treatment should be initiated as soon as the diagnosis is established, since the institution of early pharmacological therapy prevents structural impairment and improves functional capacity. Even though there is a broad therapeutic arsenal and treatment regimens proposed by clinical protocols, the definition of criteria for treatment discontinuation still remains an uncertain issue. Urged by unmet need for scientific evidence to guide the discontinuation of therapy the present work sought to carry out a systematic review of Randomized Clinical Trials (RCTs) and Long Term Extension (LTE) studies regarding the reasons responsible for discontinuation of treatment with anti-TNF (Adalimumab - ADA, Certolizumab pegol - CZP, Etanercept - ETN, Golimumab - GOL and Infliximab - IFX). For such purpose, the following databases were accessed: Medline, Cochrane Library, Scopus, IPA (International Pharmaceutical Summaries), Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde /BVS Biblioteca Virtual em Saúde), and CRD - NHS, HTA (Center for Reviews and Dissemination - National Institute of Health Research and Health Technology Assessment). Instruments used for quality assessment were applied to RCTs (JADAD scale and Cochrane risk-of-bias tool). Direct meta-analysis and meta-regression were performed analyzing the main reasons for therapy discontinuation (ineffectiveness and adverse reactions) comparing drugs in placebo-controlled studies. Taking into account total discontinuations, there was a significant difference between ADA, CZP and ETN when compared to placebo. Regarding discontinuations due to ineffectiveness, for all drugs, discontinuations were significantly higher in the placebo group, thus favoring anti-TNF therapy. Concerning the discontinuations due to adverse reactions, ADA, CZP and IFX presented higher rates compared to placebo, comparisons involving GOL were not statistically significant, and there were more discontinuations in the placebo group when compared with the ETN group, which may be explained by the higher rate of methotrexate use in placebo groups. Total discontinuations of CZP and ETN, and discontinuations of GOL due to adverse reactions had significant continuous-time variable influence ( $p < 0.05$ ), indicating higher probability to discontinue those drugs as treatment length increases. Lastly, it is important to determine the optimal AR treatment period with anti-TNF drugs to prevent patients to experience unnecessary adverse reactions, accomplish disease remission and optimize the allocation of public resources for high cost treatments.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis. Biological agents. Treatment discontinuation.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - POLIARTRITE SIMÉTRICA NA AR COM ACOMETIMENTO METACARPOFALÂNGICO E DA ARTICULAÇÃO INTERFALÂNGICA PROXIMAL	30
FIGURA 2 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA: INVESTIGAÇÕES COM LOCALIZAÇÃO SUPERIOR NA HIERARQUIA INDICAM MAIOR FORÇA DA EVIDÊNCIA.....	40
FIGURA 3 - ESQUEMA DAS ETAPAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA.....	46
FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA).....	50
FIGURA 5 – TAXA DE DESCONTINUAÇÃO TOTAL POR MEDICAMENTO.....	55
FIGURA 6 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM ADALIMUMABE NOS ECR.....	56
FIGURA 7 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM CERTOLIZUMABE PEGOL NOS ECR .....	57
FIGURA 8 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM ETANERCEPTE NOS ECR .....	58
FIGURA 9 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM GOLIMUMABE NOS ECR .....	59
FIGURA 10 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM INFLIXIMABE NOS ECR .....	60
FIGURA 11 - TAXA DE DESCONTINUAÇÃO POR REAÇÕES ADVERSAS POR MEDICAMENTO .....	62
FIGURA 12 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM ADALIMUMABE NOS ECR.....	63
FIGURA 13 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM CERTOLIZUMABE PEGOL NOS ECR .....	64
FIGURA 14 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM ETANERCEPTE NOS ECR.....	65
FIGURA 15 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM GOLIMUMABE NOS ECR.....	66
FIGURA 16 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM INFLIXIMABE NOS ECR.....	67
FIGURA 17 - TAXA DE DESCONTINUAÇÃO POR FALTA DE EFETIVIDADE POR MEDICAMENTO .....	70
FIGURA 18 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM ADALIMUMABE NOS ECR.....	71

FIGURA 19 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM CERTOLIZUMABE PEGOL NOS ECR .....	72
FIGURA 20 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM ETANERCEPTE NOS ECR.....	73
FIGURA 21 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM GOLIMUMABE NOS ECR.....	74
FIGURA 22 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM INFLIXIMABE NOS ECR.....	75
FIGURA 23 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM ADALIMUMABE.....	77
FIGURA 24 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM CERTOLIZUMABE PEGOL .....	77
FIGURA 25 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM ETANERCEPTE .....	78
FIGURA 26 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM GOLIMUMABE.....	78
FIGURA 27 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM INFLIXIMABE.....	79

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - AÇÕES DAS CITOCINAS NA FISIOPATOLOGIA DA AR .....	27
QUADRO 2 - CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA AR - ACR/EULAR 2010 .....	30
QUADRO 3 - INTERPRETAÇÃO DAS28.....	38
QUADRO 4 - ESTRATÉGIA GERAL DE BUSCA PARA PUBLICAÇÕES .....	45
QUADRO 5 - RESUMO DE DADOS DOS ECR.....	54
QUADRO 6 - RESULTADO DA META-REGRESSÃO PARA O TOTAL DE DESCONTINUAÇÃO EM FUNÇÃO DO TEMPO (EM SEMANAS).....	61
QUADRO 7 - RESULTADO DA META-REGRESSÃO PARA DESCONTINUAÇÃO POR REAÇÕES ADVERSAS EM FUNÇÃO DO TEMPO (EM SEMANAS).....	69
QUADRO 8 - RESULTADO DA META-REGRESSÃO PARA DESCONTINUAÇÃO POR FALTA DE EFETIVIDADE EM FUNÇÃO DO TEMPO (EM SEMANAS) .....	76
QUADRO 9 – RESULTADO DA ESCALA DE JADAD PARA CADA MEDICAMENTO .....	77
QUADRO 10 - RESUMO DE DADOS DAS <i>LONG TERM EXTENSION</i> .....	81
QUADRO 11 - ESCALA DE JADAD.....	152
QUADRO 12 - RISCO DE VIÉS DA COCHRANE.....	153

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLUÍDOS COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE .....	116
TABELA 2- INFORMAÇÕES DOS ECR INCLUÍDOS COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL.....	122
TABELA 3 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLUÍDOS COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE.....	126
TABELA 4 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLUÍDOS COM O MEDICAMENTO GOLIMUMABE .....	131
TABELA 5 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLUÍDOS COM O MEDICAMENTO INFlixIMABE .....	134
TABELA 6 - DADOS DAS <i>LONG TERM EXTENSION</i> DE ECR COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE .....	139
TABELA 7 - DADOS DAS <i>LONG TERM EXTENSION</i> DE ECR COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL.....	143
TABELA 8 - DADOS DAS <i>LONG TERM EXTENSION</i> DE ECR COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE .....	146
TABELA 9 - DADOS DAS <i>LONG TERM EXTENSION</i> DE ECR COM O MEDICAMENTO GOLIMUMABE .....	148
TABELA 10 - DADOS DAS <i>LONG TERM EXTENSION</i> DE ECR COM O MEDICAMENTO INFlixIMABE .....	151

## LISTA DE SIGLAS

ACR	- <i>American College of Reumathology</i>
ABA	- Abatacepte
ADA	- Adalimumabe
AINE	- Anti-inflamatórios não Esteroidal
Anti – CCP	- Anticorpos contra Peptídeos Citrulinados Cíclicos
AR	- Artrite reumatoide
CDAI	- <i>Clinical Disease Activity Index</i>
CMTc	- Carpometacarpiana
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CORRONA	- <i>Consortium of Rheumatology Researchers of North America</i>
CRP	- <i>C reactive protein</i>
CZP	- Certolizumabe Pegol
CMA	- <i>Comprehensive Meta Analysis</i>
DAS28	- <i>Disease Activity Score, 28 joints</i>
DHEA	- Desidroepiandrosterona
EC	- Epítomos compartilhados
ECR	- Ensaio clínico randomizado
ESR	- <i>Erythrocyte sedimentation rate</i>
ETN	- Etanercepte
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i>
EV	- Endovenoso
FR	- Fator reumatoide
GOL	- Golimumabe
ICAD	- Índices compostos da atividade da doença
IF	- Interfalangeanas
IFX	- Infliximabe
IL-1	- Interleucina 1
IL-6	- Interleucina 6
IL-17	- Interleucina 17
MHC	- Complexo Principal de Histocompatibilidade
MMCD	- Medicamentos Modificadoras do Curso da Doença

MMCDs	- Medicamentos Modificadoras do Curso da Doença sintéticos
MMCDb	- Medicamentos Modificadoras do Curso da Doença biológicos
MTCF	- Metacarpofalangeanas
MTF	- Metatarsofalangeana
MTX	- Metotrexato
N	- Número de participantes
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	- Proteína C reativa
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews</i>
Q2w	- A cada 2 semanas
Q4w	- A cada 4 semanas
RR	- Risco Relativo
RS	- Revisão Sistemática
SDAI	- <i>Simplified Disease Activity Index</i>
SC	- Subcutâneo
SD	- Desvio padrão
SUS	- Sistema Único de Saúde
TNF	- Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
VEGF	- Fator de Crescimento Vascular Endotelial
VHS	- Velocidade de hemossedimentação



## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
2.1	Objetivo geral .....	20
2.2	Objetivos específicos .....	20
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
3.1	Artrite Reumatoide .....	21
5.1.1	Fisiopatologia .....	25
5.1.2	Diagnóstico .....	29
5.1.3	Tratamento .....	32
3.2	Revisão sistemática .....	39
3.3	Meta-análise.....	41
3.4	Meta-regressão.....	41
<b>4.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
4.1	Seleção dos estudos.....	43
4.2	Avaliação do risco de viés .....	47
4.3	Meta-análise.....	48
4.4	Meta-regressão.....	49
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
5.1	Ensaio clínico randomizado .....	52
5.1.1	Descontinuações totais .....	54
5.1.2	Descontinuação por reações adversas .....	61
5.1.3	Descontinuações por falta de efetividade .....	69
5.1.4	Avaliação do risco de viés .....	76

<b>5.2</b>	<b><i>Long term extension</i></b> .....	<b>79</b>
<b>5.3</b>	<b>Limitações</b> .....	<b>81</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>82</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>83</b>
	<b>APÊNDICE 1 - DESCRIÇÃO DAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA</b> .....	<b>106</b>
	<b>APÊNDICE 2 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLUÍDOS</b> .....	<b>116</b>
	<b>APÊNDICE 3 - INFORMAÇÕES DAS <i>LONG TERM EXTENSION</i> DE ECR INCLUÍDOS</b> .....	<b>139</b>
	<b>ANEXO 1 – JADAD</b> .....	<b>152</b>
	<b>ANEXO 2 – RISCO DE VIÉS DA COCHRANE</b> .....	<b>153</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica e autoimune. É caracterizada por inflamação sinovial persistente e lesão associada à cartilagem articular e ao osso subjacente, além de diversas manifestações extra-articulares (Scott *et al.*, 2010; Brasil, 2017). A prevalência no Brasil é de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença enquanto a prevalência mundial varia entre 0,3% e 1%. É mais comum em mulheres e em países desenvolvidos (Rodrigues Senna, 2004; Who, 2019).

As citocinas pró inflamatórias estão diretamente envolvidas em muitos processos imunes que estão associados com a patogênese da AR (McInnes, 2007). Uma das principais cascatas inflamatórias envolvidas na AR inclui o aumento na produção do Fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF) ocasionado por interações entre linfócitos B e T, fibroblastos sinoviais e macrófagos. Com isso, o desenvolvimento dos agentes biológicos inibidores do TNF surgiram para transformar a perspectiva de tratamento dos pacientes acometidos por esta condição clínica (McInnes, 2007; Scott *et al.*, 2010).

No Brasil, as classes medicamentosas disponíveis para o controle dos sintomas e tratamento da AR são: anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e esteroides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos (dentro dos quais se inserem os anti-TNF) e drogas imunossupressoras, disponibilizados pelo sistema único de saúde (SUS). A normatização do tratamento se dá pela Portaria conjunta nº 15, de 11 de setembro de 2017, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da AR (Brasil, 2017).

A efetividade e a segurança dos MMCD biológicos são conhecidas e os critérios para início e acompanhamento da remissão da doença já foram estabelecidos e publicados em literatura. Contudo, informações sobre quando e como interromper o tratamento são escassas (Wiens *et al.*, 2010; Geiler *et al.*, 2011; Brasil, 2017; Cohen, 2017; Schur, 2017). Em geral, mantém-se o tratamento por tempo indefinido e este é interrompido somente em caso de falta de resposta

(recidiva da doença) ou efeito adverso grave (Saleem *et al.*, 2010; Kirwan, 2014; Ramiro *et al.*, 2015). Entre os eventos adversos que podem levar à descontinuação do tratamento com medicamentos anti-TNF se destacam o aumento no risco de infecções, malignidade, tuberculose e linfoma (Geiler *et al.*, 2011; Ramiro *et al.*, 2015).

Considerando o alto custo das terapias disponíveis, a importância e o potencial de efeitos adversos relacionados aos medicamentos, o tempo de tratamento e o impacto da doença na capacidade funcional de pessoas em idade produtiva, surge a necessidade de conhecer os motivos e as taxas de interrupção dos tratamentos com anti-TNF na AR. Além disso é importante gerar evidências confiáveis para orientar a equipe de saúde na tomada de decisão, orientação dos pacientes e definição do tempo de tratamento com estes medicamentos biológicos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Identificar e avaliar os fatores mais prevalentes envolvidos com a interrupção do tratamento com medicamentos biológicos anti-TNF (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol e Golimumabe) em pacientes com AR.

### **2.2 Objetivos específicos**

Realizar revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e *Long term extension* de ensaios clínicos para identificar os principais motivos que levam à interrupção do tratamento com medicamentos biológicos anti-TNF (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol e Golimumabe) em pacientes com AR;

Comparar as taxas de descontinuação dos anti-TNF versus grupo controle;

Avaliar o efeito da variável contínua tempo sobre os desfechos.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença crônica e sistêmica que afeta principalmente as articulações, levando à inflamação sinovial, perda de cartilagem articular e erosão do osso subcondral. A história natural da doença é de dano e deformidade articular progressiva e, em alguns pacientes (até 30%), ocorre o desenvolvimento de manifestações extra-articulares (Scott *et al.*, 2010; O'dell *et al.*, 2013).

Trata-se de uma doença sistêmica caracterizada por artrite inflamatória poliarticular, simétrica, de origem autoimune, sendo considerada a artrite inflamatória autoimune mais comum em adultos (Helmick *et al.*, 2008). Podendo acometer pacientes em qualquer momento da vida, sua incidência estimada em países desenvolvidos é de 0,5% a 1%, aumentando sua prevalência com o envelhecimento (maior entre 50-75 anos) e sendo 3 vezes mais comum no sexo feminino (Symmons *et al.*, 2002). Embora a AR possa se apresentar em qualquer momento da vida do indivíduo, a idade típica de início nas mulheres é a idade adulta tardia, entre 50 a 65 anos (O'dell *et al.*, 2013).

Diversos fatores estão relacionados à incidência, prevalência e gravidade da AR. Dentre eles estão fatores gênero específicos (predominância do sexo feminino), autoanticorpos, suscetibilidade genética, fatores comportamentais (principalmente o tabagismo), processos infecciosos e exposições ocupacionais (Ansar Ahmed *et al.*, 1985).

Apesar de incompletamente compreendida, a predominância no sexo feminino provavelmente deve-se à influência do estrógeno no funcionamento do sistema imunológico. Em modelos animais, o estrógeno esteve associado à diminuição da atividade supressora de células T (Ansar Ahmed *et al.*, 1985). Mesmo com a dificuldade em estabelecer relação de causalidade, (Tengstrand *et al.*, 2003) demonstraram níveis reduzidos de desidroepiandrosterona (DHEA) e aumentados de estradiol em homens com AR. Além disso, o comportamento da doença em homens

é marcado pelo início tardio, com fator reumatoide mais frequentemente positivo e títulos mais altos de autoanticorpos, principalmente os anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), mesmo após ajuste para outras variáveis (por exemplo, tabagismo) em análise multivariada, mostrando a importância do gênero no fenótipo da AR (Jawaheer *et al.*, 2006).

As causas da AR ainda não foram elucidadas, mas alguns fatores genéticos que conferem risco para o desenvolvimento da doença já foram identificados. A maioria dos genes ligados à AR está relacionado às respostas imunes (por exemplo, ativação de células T e sinalização de citocinas). A associação mais forte conhecida é com os alelos de HLA-DRB1, que codifica a cadeia  $\beta$  de HLA-DR, principal molécula de histocompatibilidade de classe II diretamente envolvida na apresentação do antígeno às células T (McInnes, 2007; O'dell *et al.*, 2013).

Fatores genéticos estão ganhando cada vez mais importância no entendimento do comportamento da AR, principalmente com a evolução e maior disponibilidade das técnicas de sequenciamento gênico. Intuitivamente, informações como histórico familiar (aumento de risco de 3 a 5 vezes de AR) e concordância aumentada entre gêmeos mono e dizigóticos indicam importante componente de suscetibilidade genética (Aho *et al.*, 1986; Silman e Pearson, 2002).

Atualmente, acredita-se que o fator genético seja responsável por contribuir entre 53-65% no risco de desenvolvimento da doença, sendo, portanto, o mais relevante (Macgregor *et al.*, 2000). Pode-se classificar os fatores de risco genético em dois grupos, aqueles relacionados aos genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e outros de regiões não MHC. O mapa genômico do MHC (HLA) possui loci clássicos, os quais desempenham um papel importante no sistema imune, que é a apresentação de pequenos antígenos. No contexto relacionado a suscetibilidade à AR, o alelo HLA-DR4 é o mais importante (Stastny, 1978).

(Gregersen *et al.*, 1987) propôs a hipótese dos epítomos compartilhados (EC) baseado na observação de que alelos DRB1 associados a AR codificam uma sequência comum de aminoácidos. A presença de tais epítomos faz com que os alelos HLA que os contêm apresentem autopeptídeos artritogênicos. Esses alelos HLA-DRB1 com EC estão fortemente associados à AR anti-CCP positivo e possuem



relação com a produção de anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (Wucherpfennig e Strominger, 1995; Arend e Firestein, 2012).

Outros alelos de risco genético em locus não HLA vêm ganhando espaço no entendimento da AR. Estudos de associação genômica ampla já conseguiram identificar pelo menos 101 novos loci não HLA de risco através de análise de polimorfismos de nucleotídeo único (Stahl *et al.*, 2010; Eyre *et al.*, 2012; Okada *et al.*, 2014).

Apesar da etiologia da AR não ser completamente conhecida, acredita-se que ela seja resultado de uma interação ambiental e genética resultando em dano cartilaginoso e ósseo por perda da imunotolerância e inflamação sinovial. Outros fatores, como hormonais, infecciosos e geográficos, parecem ter influência sobre a doença (Lee e Weinblatt, 2001).

Em relação a fatores ambientais e comportamentais relacionados ao risco de desenvolvimento de AR, o tabagismo está fortemente associado não só ao aumento de suscetibilidade como também ao aumento da gravidade da doença. Um estudo de coorte retrospectiva mostrou risco relativo de 1,32 (IC 95%: 1,19–1,46) comparando mulheres tabagistas e que nunca fumaram, mostrando também neste estudo que a duração do uso do tabaco, mas não o número de cigarros consumidos, esteve associada com aumento do risco de desenvolvimento da doença (Karlson *et al.*, 1999). Existe uma interação importante do tabagismo com fatores genéticos. Pacientes que carregam duas cópias de EC possuem risco de desenvolver AR e anti-CCP 21 vezes maior que não fumantes sem EC (Klareskog, Stolt, *et al.*, 2006).

Há evidência de associação inversa entre status socioeconômico e desenvolvimento de AR. Indivíduos com maiores índices educacionais possuem aproximadamente duas vezes menor risco, principalmente se considerado AR com fator reumatoide (FR) positivo, no entanto esta associação não foi explicada por nenhum dos fatores de estilo de vida examinados (Pedersen *et al.*, 2006).

Fatores hormonais, genéticos e ambientais são importantes, conforme expostos acima, entretanto não são suficientes para que a AR se manifeste. Nesse contexto acredita-se que infecções possam ter um papel de gatilho para a doença. Agentes infecciosos podem ativar vias celulares inflamatórias da imunidade inata a

partir de receptores semelhantes a toll e complexo inflamossoma, vias que estão ativadas na patogênese da AR e que contribuem para o dano sinovial (Brentano *et al.*, 2005; Rosengren *et al.*, 2005). Apesar de tais evidências, nenhuma infecção específica provou ser gatilho para AR (Sandberg *et al.*, 2015).

Nesse contexto, dados epidemiológicos são controversos. Por exemplo, um estudo caso-controle sueco com mais de 3000 pacientes com AR não demonstrou risco aumentado de AR após infecções de diversos sítios (Sandberg *et al.*, 2015). Diversos agentes como *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* e *Epstein Barr* foram sugeridos como desencadeantes da doença possivelmente por mimetismo molecular (Ebringer e Wilson, 2000). Um agente em específico, *Porphyromonas gingivalis*, que frequentemente é causador de quadro de periodontite, tem a capacidade de gerar peptideos citrulidados in vivo através da atividade da enzima arginina peptidil deiminase, gerando a hipótese de que em indivíduos geneticamente suscetíveis tais peptideos podem contribuir para perda de imunotolerância e produção de anticorpos (Rosenstein *et al.*, 2004).

Outros aspectos importantes são os autoanticorpos e o papel da exposição ocupacional. Os autoanticorpos FR e anti-CCP consistem em marcadores de risco para desenvolvimento de AR em indivíduos saudáveis, além de poderem representar doença clinicamente silenciosa e, quando utilizados em associação, podem ter grande especificidade para diagnóstico, chegando a mais de 90% (Rantapaa-Dahlqvist, 2009). Assim como em outras doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, espondiloartrites, miosites inflamatórias), a exposição ocupacional a poeiras e fibras aumenta o risco de desenvolvimento de AR, especialmente em relação a exposição à sílica, para a qual existem resultados consistentes confirmando essa associação (Khuder *et al.*, 2002).

Apesar de seus primeiros critérios diagnósticos serem descritos há apenas pouco mais de 50 anos, a AR possui fundamental importância à sociedade devido ao seu impacto econômico (redução de produtividade, limitação da atividade laboral) e na qualidade de vida da população (Association, 1959; Sullivan *et al.*, 2010).

Além de suas manifestações articulares, a doença pode apresentar manifestações extra-articulares, que ocorrem aproximadamente em 40% dos casos, podendo acometer diversos órgãos e sistemas (pele, olhos, pulmão, coração, rim,

vasos sanguíneos, glândulas salivares, sistema nervoso central e periférico, medula óssea), manifestações estas que contribuem significativamente para maior morbimortalidade aos pacientes. Os pacientes com maior probabilidade de desenvolver doença extra-articular têm história de tabagismo, início precoce de deficiência física significativa e teste positivo para FR ou anti-CCP. Nódulos subcutâneos, síndrome de Sjögren secundária, doença pulmonar intersticial, nódulos pulmonares e anemia estão entre as manifestações extra-articulares mais frequentemente observadas (Myasoedova *et al.*, 2011; Shah e St. Clair, 2018).

Acredita-se que devido ao fato da patogênese das manifestações extra-articulares compartilhar mecanismos fisiopatológicos com a doença articular, a evolução do tratamento da artrite reumatoide com medicações imunobiológicas reduz sua incidência (Myasoedova *et al.*, 2011).

### **5.1.1 Fisiopatologia**

O dano final à cartilagem e ao osso característicos da doença resultam de uma interação complexa principalmente entre suscetibilidade genética e fatores ambientais, marcada pela perda da imunotolerância, ativação de vias inflamatórias pelo sistema imune inato e adaptativo (Lee e Weinblatt, 2001).

Inicialmente em uma fase “pré artrite”, em que essencialmente a biópsia do tecido sinovial ainda é completamente normal, já é possível detectar a presença de autoanticorpos (FR e anti-CCP), mesmo 10 anos antes do início da artrite clínica (Wegner *et al.*, 2010). Além disso, estudos mostram alterações do padrão de citocinas inflamatórias no soro de pacientes nesta fase, ocorrendo tanto o aumento progressivo dos níveis de anticorpos quanto o de citocinas nos anos que antecedem o início dos sintomas da doença (Deane *et al.*, 2010).

Após essa fase de predisposição, quando a inflamação sinovial se inicia, ocorre aumento de permeabilidade vascular, permitindo deposição de imunocomplexos, fixação de complemento, recrutamento de células tanto da imunidade inata (monócitos, células dentríticas, mastócitos) quanto adaptativa (células B, plasmócitos, linfócitos T-helper). Esse processo resulta em resposta tecidual inflamatória invasiva da sinóvia, com a participação de células sinoviais

fibroblastos-*like*, acarretando catabolismo condrocitário através de metaloproteinases (principalmente metaloproteinase 3) e osteoclastogênese sinovial, tendo como resultado final a destruição articular. Não apenas a membrana sinovial, mas também o líquido sinovial, sofre importantes alterações em pacientes com AR que contribuem para o dano articular. As principais células presentes no líquido, diferentemente da sinóvia, são os neutrófilos, que depositam os conteúdos dos seus grânulos intracelulares (prostaglandinas, leucotrienos, collagenases, lisozimas entre outros) potencializando a lesão na membrana sinovial adjacente, de modo que seus produtos funcionam como quimio atratores para perpetuação da resposta inflamatória (Firestein *et al.*, 1990; Hui *et al.*, 2012).

Modulando a ativação de vias inflamatórias, uma rede complexa de citocinas e interleucinas (IL) participa do processo de início e perpetuação de sinovite, entre elas fator estimulador colônia de macrófago e granulócito (GM-CSF), interferon gama (IFN gama), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF), fator transformador de crescimento B (TGF beta), IL-2, IL -15, IL 13, IL 17, IL 18 (Feldmann e Maini, 2008).

Quando os leucócitos se infiltram no compartimento sinovial ocorre o processo inflamatório sinovial (McInnes, 2007). Ele é causado pelo influxo e/ou ativação local de células mononucleares (incluindo linfócitos T, células B, plasmócitos, células dendríticas, macrófagos e mastócitos) e pela angiogênese (Choy, 2012). A migração celular é ativada por ativação endotelial dos microvasos sinoviais, o que aumenta a expressão de moléculas de adesão celular e quimiocinas. Após mudanças no microambiente, como hipóxia local e presença de citocinas, há limitação na saída das células inflamatórias. Além disso, a reorganização da estrutura, estabelecida justamente com a ativação de fibroblastos, produz o acúmulo de tecido sinovial inflamatório e, conseqüentemente, o estabelecimento e agravamento da AR (McInnes, 2007).

As principais citocinas envolvidas na AR são TNF e IL-6 (Interleucina 6), que cumprem ações dominantes na patologia. Contudo, as interleucinas IL-1 e IL-17, bem como a VEGF (Fator de Crescimento Vascular Endotelial), também possuem impacto significativo no processo da doença. As citocinas mencionadas TNF, IL-6 e IL-1 são mediadores chaves na migração celular e inflamação, desempenhando tanto ações locais (ativações celulares e indução da produção de proteínas), quanto ações sistêmicas (produção de proteínas de fase aguda e promoção de doenças

cardiovasculares). Os detalhes dos papéis de cada uma das citocinas na doença são descritos no QUADRO 1 (Scott *et al.*, 2010; Choy, 2012).

QUADRO 1 - AÇÕES DAS CITOCINAS NA FISIOPATOLOGIA DA AR

(continua)

Citocina	Funções
TNF	<p>Efeitos locais</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da ativação de monócitos, liberação de citocinas, liberação de prostaglandinas</li> <li>Aumento do <i>priming</i> de leucócitos polimorfosnucleares, apoptose e processos oxidativo</li> <li>Apoptose de células T, regulação clonal, disfunção de receptores de células T</li> <li>Elevação da expressão de moléculas de adesão das células endoteliais, liberação de citocinas</li> <li>Diminuição da proliferação de fibroblastos sinoviais, síntese de colágeno</li> <li>Aumento de metaloproteinases de matriz e liberação de citocinas</li> </ul> <p>Efeitos sistêmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Produção de proteínas de fase aguda</li> <li>Desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (fadiga e depressão)</li> <li>Promoção de doença cardiovascular</li> </ul>
IL-6	<p>Efeitos locais</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ativação de osteoclastos</li> <li>Recrutamento de neutrófilos</li> <li>Formação de pannus via promoção da produção de VEGF</li> <li>Proliferação de células B e produção de anticorpos</li> <li>Proliferação e diferenciação de células T</li> </ul> <p>Efeitos sistêmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Produção de proteínas de fase aguda</li> <li>Anemia</li> <li>Promoção de doença cardiovascular</li> <li>Osteoporose</li> <li>Desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (fadiga e depressão)</li> </ul>

QUADRO 1 - AÇÕES DAS CITOCINAS NA FISIOPATOLOGIA DA AR

(conclusão)

IL-1	<p>Efeitos locais</p> <p>Aumento da citocina sinovial de fibroblasto, quimiocinas, metaloproteinases e liberação de prostaglandinas</p> <p>Ativação de osteoclastos</p> <p>Expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais</p> <p>Efeitos sistêmicos</p> <p>Produção de proteínas de fase aguda</p> <p>Promoção de doença cardiovascular</p> <p>Desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (fadiga e depressão)</p>
IL-17	<p>Recrutamento de monócitos e neutrófilos para aumentar a produção local de quimiocinas</p> <p>Facilitação da infiltração e ativação das células T</p> <p>Amplificação da resposta imunológica (como por exemplo, pela indução da produção de IL-6)</p> <p>Aumento da citocina sinovial de fibroblasto e liberação de metaloproteinases</p> <p>Osteoclastogênese e dano à cartilagem</p> <p>Ativação sinérgica com IL-1<math>\beta</math>, TNF e IFN-<math>\gamma</math></p>
VEGF	<p>Angiogênese, contribuindo para a formação do pannus</p>

FONTE: Traduzido de Choy (2012).

As lesões ósseas caracteristicamente se localizam nas regiões expostas entre cartilagem, inserção da membrana sinovial e osso. A osteoclastogênese é mediada pelo ligante do receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$  B (RANKL), expresso nas células T, B e fibroblastos, estimulando receptores RANKL expressos nos macrófagos, células dendríticas e pré osteoclastos (Pettit *et al.*, 2001).

O comportamento mais agressivo da AR soropositiva, isto é, aquela que se apresenta com anticorpos positivos, deve-se provavelmente a formação de imunocomplexos com antígenos citrulinados e consequente ligação com FR, levando à ativação das vias do sistema complemento (Sabharwal *et al.*, 1982; Anquetil *et al.*, 2015).

A AR pode também apresentar características sistêmicas, através das manifestações extra-articulares, tais como: nódulos reumatoides, vasculite de pequenos vasos, pioderma gangrenoso, coronariopatia, derrame pericárdico,

manifestações pulmonares (derrames pleurais, fibrose intersticial difusa), manifestações oftálmicas (ceratoconjuntivite seca, esclerite), manifestações neurológicas, síndrome de Felty (associação entre AR, esplenomegalia e neutropenia) entre outras (O'dell *et al.*, 2013).

### **5.1.2 Diagnóstico**

O diagnóstico da AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares (titulação de autoanticorpos, tais como anti-CCP e FR, marcadores de atividade inflamatória, como a proteína C reativa-PCR e a velocidade de hemossedimentação-VHS, e exames de imagem). Nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, é suficiente para estabelecer o diagnóstico (Smolen *et al.*, 2010; Brasil, 2017).

A AR é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. O padrão inicial de acometimento articular pode ser monoarticular, oligoarticular ( $\leq 4$  articulações) ou poliarticular ( $> 5$  articulações), geralmente em distribuição simétrica (Shah e St. Clair, 2018). Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações, com caráter crônico e destrutivo. Essa lesão pode levar a relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida, o que resulta em significativo impacto pessoal e social, gerando elevados custos indiretos (Smolen *et al.*, 2010; Brasil, 2017).

As articulações dos punhos, metacarpofalangeanas (MTCF) e interfalangeanas (IF) proximais destacam-se como as articulações mais frequentemente envolvidas no processo da doença (FIGURA 1). A tenossinovite do tendão flexor é uma característica frequente da AR e leva à diminuição da amplitude de movimento, redução da força de preensão e dedos em “gatilho”. Além disso, a destruição progressiva das articulações e dos tecidos moles pode levar a deformidades crônicas e irreversíveis (Shah e St. Clair, 2018)



FIGURA 1 - POLIARTRITE SIMÉTRICA NA AR COM ACOMETIMENTO METACARPOFALÂNGICO E DA ARTICULAÇÃO INTERFALÂNGICA PROXIMAL



FONTE: (Greenme, 2018).

Grandes articulações, incluindo os joelhos e os ombros, são frequentemente afetadas na artrite reumatoide estabelecida, embora essas articulações possam permanecer assintomáticas por muitos anos após o início da doença (Shah e St. Clair, 2018).

Para auxiliar no diagnóstico existe a classificação proposta pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e pela Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR), apresentada no QUADRO 2. Esta classificação objetiva identificar os fatores que indicam probabilidade, entre os pacientes que apresentam um quadro de artrite recente, de evoluir com doença persistente e/ou erosiva versus aqueles que não apresentam este risco e, com isso, identificar aqueles pacientes que necessitariam início precoce da terapia (Aletaha *et al.*, 2010; Fuller, 2010).

QUADRO 2 - CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA AR - ACR/EULAR 2010

(continua)

Critérios		Pontuação
<b>Envolvimento articular, excluídas as articulações IF distais, primeira metatarsofalangeana (MTF) e primeira carpometacarpiana (CMTC).</b>		
<b>a)</b>	Uma grande articulação (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos)	0
<b>b)</b>	Duas a dez articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos)	1
<b>c)</b>	Uma a três articulações pequenas (punhos, MTCF, IF proximais, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações MTF) com ou sem envolvimento de grandes articulações	2

QUADRO 2 - CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA AR - ACR/EULAR 2010

		(conclusão)
<b>d)</b>	Quatro a dez articulações pequenas (punhos, MTCF, IF proximais, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações MTF) com ou sem envolvimento de grandes articulações	3
<b>e)</b>	Mais de dez articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
<b>Sorologia (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)</b>		
<b>a)</b>	FR e anti-CCP negativos	0
<b>b)</b>	FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até três vezes o limite superior da normalidade)	2
<b>c)</b>	FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (três vezes acima do limite superior da normalidade)	3
<b>Duração dos sintomas (dor, inchaço relatado pelo paciente)</b>		
<b>a)</b>	Menor do que seis semanas	0
<b>b)</b>	Igual ou superior a seis semanas	1
<b>Provas de fase aguda</b>		
<b>a)</b>	PCR e VHS normais	0
<b>b)</b>	PCR e VHS alteradas	1

LEGENDA: MTCF: Metacarpofalangeanas; IF: Interfalangeanas; MTF: Metatarsfalangeana; FR: Fator reumatoide; Anti-CCP: Anticorpos contra Peptídeos Citrulinados Cíclicos; PCR: Proteína C reativa; VHS: Velocidade de hemossedimentação.

FONTE: Traduzido de ALETAHA et al., 2010

Para avaliação da classificação, uma vez confirmada a existência de sinovite clínica, tanto as articulações dolorosas como as articulações edemaciadas podem ser incluídas para determinar a pontuação referente ao número e tipo de articulações envolvidas. O envolvimento de um maior número de articulações estaria associado a uma probabilidade maior de simetria, mas uma distribuição simétrica não é necessária obrigatoriamente. A presença de nódulos e alterações típicas na radiografia não estão incluídas neste sistema de pontuação, pois refletem estágios mais avançados da doença (Fuller, 2010).

Esta classificação é uma revisão da classificação ACR de 1987, estando baseada em medidas utilizadas na prática clínica. De acordo com o sistema de pontuação empregado, a AR é definida como doença se o paciente atingir seis ou mais pontos como somatória dos quatro domínios. Da mesma maneira, pacientes com erosões típicas de AR e com história compatível ao preenchimento prévio dos critérios ACR/EULAR 2010, pacientes com doença de longa data, ativos e inativos (com ou sem tratamento), que previamente já preencheriam estes critérios de classificação tendo como base a análise retrospectiva dos dados disponíveis, são também classificados como tendo AR (Aletaha *et al.*, 2010; Fuller, 2010).

### 5.1.3 Tratamento

Após o diagnóstico, o tratamento da AR deve ser iniciado o mais breve possível. A terapia medicamentosa instituída precocemente previne danos estruturais, melhora a capacidade funcional do paciente e pode mudar o curso da doença (Smolen *et al.*, 2010; Brasil, 2017).

Com o tratamento efetivo, os níveis dos auto-anticorpos (FR e anti-CCP) diminuem significativamente. Tal redução está ligada à diminuição da atividade da doença. Os níveis de FR diminuem de maneira mais rápida e em maior proporção que os de anti-CCP (Bohler *et al.*, 2013).

Dentre os tratamentos medicamentosos disponíveis no Brasil para AR estão os seguintes grupos (Brasil, 2017):

- AINE: Ibuprofeno e Naproxeno;
- Glicocorticoides: Metilprednisolona, Prednisona e Prednisolona;
- MMCD sintéticos (MMCDs): Metotrexato, Sulfassalazina, Leflunamida, Hidroxicloroquina, Cloroquina e Tofacitinibe (alvo específico);
- MMCD biológicos (MMCDb): Adalimumabe, Certolizumabe Pegol, Etanercepte, Infliximabe e Golimumabe (anti-TNF), Abatacepte, Rituximabe e Tolicizumabe (não anti-TNF);
- Imunossupressores: Ciclosporina, Ciclofosfamida e Azatioprina.

Os AINEs são considerados agentes adjuntos para o controle de sintomas não controlados por outras medidas. Exibem propriedades anti-inflamatórias e analgésicas superiores ao paracetamol no controle sintomático de AR. Os efeitos anti-inflamatórios dos AINEs derivam de sua capacidade de inibir a enzima cicloxigenase 1 e 2 de maneira não seletiva. O uso crônico deve ser minimizado devido à possibilidade de eventos adversos, incluindo gastrite e úlcera péptica, bem como comprometimento da função renal (Brasil, 2017; Shah e St. Clair, 2018).

A combinação de analgésicos, AINE, opioides e neuromoduladores (antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares) não foi superior ao uso isolado de AINE em pacientes com AR, portanto não é recomendado pelo PCDT brasileiro (Brasil, 2017).

Os glicocorticoides sistêmicos associados a MMCD sintéticos ou biológicos, principalmente quando usados no início do tratamento de AR, reduzem sintomas e progressão radiográfica, mesmo depois da suspensão do seu uso. Podem ser prescritos para o tratamento de crises de doença aguda, com dose e duração guiadas pela gravidade da exacerbação (Shah e St. Clair, 2018).

A administração crônica de baixas doses (5-10 mg por dia) de prednisona (ou seu equivalente) também pode ser necessária para controlar a atividade da doença em pacientes com resposta inadequada à terapia com MMCD. A Prednisona ou Prednisolona (até 0,3 mg/Kg/dia, por via oral) e AINE (Ibuprofeno ou Naproxeno) podem ser prescritos para controle sintomático, principalmente na dor dos pacientes em tratamento para AR, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível (Radner *et al.*, 2012; Singh *et al.*, 2016; Brasil, 2017; Nam *et al.*, 2017).

As melhores práticas minimizam o uso crônico de baixas doses de prednisona, devido ao risco de osteoporose e outras complicações em longo prazo. No entanto, o uso de terapia crônica com prednisona é inevitável em alguns casos, bem como altas doses podem ser necessárias para o tratamento de manifestações extra-articulares graves da AR. A suplementação com cálcio e vitamina D deve ser considerada no caso de uso de glicocorticoide por mais de três meses, e a terapêutica com bisfosfonados no caso de pacientes com fatores de risco para fraturas, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, do Ministério da Saúde. Glicocorticoide intra-articular pode ser utilizado até quatro vezes ao ano nos casos de sinovite persistente de poucas articulações. Na indicação da associação de glicocorticoide e AINE recomenda-se o uso de inibidor de bomba de próton (por exemplo, omeprazol) para proteção gástrica (Gotzsche e Johansen, 1998; Brasil, 2017; Shah e St. Clair, 2018).

Os MMCD sintéticos são assim chamados por causa da sua capacidade de retardar ou impedir a progressão estrutural da AR. Os MMCDs convencionais incluem hidroxicloroquina, sulfassalazina, metotrexato e leflunomida. Eles exibem um início tardio de ação: de seis a doze semanas (Shah e St. Clair, 2018).

O metotrexato (MTX) é o medicamento de escolha para o tratamento da AR, sendo considerado a âncora para a maioria das terapias combinadas. O MTX foi aprovado para o tratamento da AR em 1988 e continua a ser a referência para a

eficácia e segurança de novas terapias modificadoras da doença (Shah e St. Clair, 2018). Ensaios clínicos randomizados e comparativos descobriram que o MTX tem um início de ação mais rápido, eficácia comparável ou maior e melhor tolerância em longo prazo em comparação com outras monoterapias MMCDs (Maetzel *et al.*, 2000). O MTX também demonstrou melhorar a sobrevida (mortalidade cardiovascular e por todas as causas) em pacientes com AR em comparação com outros MMCDs (Choi *et al.*, 2002). Leflunomida, sulfassalazina e hidroxicloroquina têm sido usadas como alternativas ao MTX devido à intolerância ou quando o MTX é contraindicado (Brasil, 2017).

A eficácia clínica da leflunomida, um inibidor da síntese de pirimidina, parece semelhante à do metotrexato, sendo indicada no tratamento da AR em monoterapia ou associada a outro MMCDs. No entanto, devido ao maior custo da leflunomida e ao perfil de efeitos colaterais, o MTX permaneceu como o MMCD inicial preferido (Strand *et al.*, 1999; Shah e St. Clair, 2018).

A hidroxicloroquina não demonstrou retardar a progressão radiográfica da doença e, portanto, não é considerada um MMCDs verdadeiro. Com isso, na prática clínica, a hidroxicloroquina é geralmente utilizada para tratamento de doença precoce e leve ou como terapia adjunta em combinação com outros MMCDs. A sulfassalazina é utilizada de maneira semelhante, tendo demonstrado em ensaios clínicos randomizados e controlados reduzir a progressão radiográfica da doença (Shah e St. Clair, 2018).

O tofacitinibe é um novo imunossupressor da classe dos MMCD sintéticos que, diferente dos demais, é “alvo-específico” e inibe seletivamente a enzima Janus quinase. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada a um ou mais MMCD. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com MTX ou outros MMCDs (Brasil, 2017).

Os MMCD biológicos revolucionaram o tratamento da AR na última década, tendo sido os inibidores do TNF os primeiros biológicos aprovados para o tratamento da doença. O desenvolvimento desta classe foi estimulado pelo achado experimental de que o TNF é um mediador crítico da inflamação articular. Atualmente, cinco agentes que inibem o TNF estão aprovados para o tratamento da

AR, os quais têm demonstrado em ensaios clínicos controlados randomizados reduzir os sinais e sintomas da AR, retardar a progressão radiográfica do dano articular e melhorar a função física e a qualidade de vida. Todos os inibidores do TNF são mais eficazes quando associados ao MTX do que quando usados como monoterapia (Maini *et al.*, 1998; Klareskog *et al.*, 2004; Shah e St. Clair, 2018).

Esta classe terapêutica oferece uma estratégia direcionada que contrasta com os agentes imunossuppressores inespecíficos tradicionalmente utilizados para tratar a maioria das doenças inflamatórias. No entanto, vários efeitos adversos desta inibição já foram identificados através de ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização. Esses incluem: reações no local da injeção, reações infusionais (para o infliximabe - IFX), neutropenia, infecções, doença desmielinizante, insuficiência cardíaca, reações cutâneas, malignidade e indução de autoimunidade (produção de autoanticorpos) (Kirkham, 2019).

Os medicamentos anti-TNF devem ser evitados em pacientes com infecção ativa ou com história de hipersensibilidade a esses agentes, e são contraindicados em pacientes com infecção crônica por hepatite B ou insuficiência cardíaca congestiva classe III / IV. A principal preocupação é o aumento do risco de infecção, incluindo infecções bacterianas graves, infecção fúngica oportunista e reativação da tuberculose latente. Por esse motivo, todos os pacientes são selecionados para avaliação de tuberculose latente de acordo com as diretrizes nacionais antes de iniciar a terapia anti-TNF ou com tofacitinibe (Van Vollenhoven, Fleischmann, *et al.*, 2012; Singh *et al.*, 2016; Shah e St. Clair, 2018).

As estratégias terapêuticas brasileiras para o tratamento da AR foram definidas nos relatórios de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) e normatizadas e divulgadas através da Portaria conjunta nº 15, de 11 de setembro de 2017, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da AR (Brasil, 2017). O objetivo terapêutico na AR é reduzir a atividade da doença e, com isso, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida do paciente, prevenindo complicações agudas e crônicas, além de inibir a progressão dos danos estruturais causados pela doença (Smolen *et al.*, 2007).

Dentre os medicamentos disponibilizados, o metotrexato é a primeira escolha terapêutica. Caso o paciente possua alguma situação de contraindicação ao metotrexato, a leflunomida ou a sulfassalazina podem ser a primeira opção (Brasil, 2017; Nam *et al.*, 2017).

O PCDT não recomenda o uso de MMCD biológico na primeira etapa do tratamento. Em caso de falha da monoterapia inicial com MMCD sintético, isto é, presença de atividade de doença moderada ou alta após três meses de tratamento otimizado (doses plenas), recomenda-se a substituição do MMCD sintético por outro MMCD sintético em monoterapia ou a associação do MMCD sintético em uso a um ou dois MMCD sintéticos, como, por exemplo, metotrexato com sulfassalazina, metotrexato com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice) e metotrexato com leflunomida. para minimização dos riscos de efeitos adversos, recomenda-se a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo (Brasil, 2017).

No Brasil, após seis meses com pelo menos dois esquemas diferentes da primeira etapa e atividade de doença moderada ou alta, recomenda-se o início de MMCD biológicos ou tofacitinibe, os quais devem ser utilizados em associação a um MMCD sintético (metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida). Apenas para os casos de contraindicação absoluta aos MMCD sintéticos recomenda-se a monoterapia com tofacitinibe ou MMCD biológico (Nam *et al.*, 2010; Brasil, 2017). A Liga Europeia contra o Reumatismo também sugere que exista maior eficácia na associação de MMCD biológicos ao MMCD sintético convencional (nível de evidência 1A), sendo superior ao MMCDs em monoterapia (Nam *et al.*, 2017).

O tratamento com MMCD biológicos deve ser iniciado por biológico da classe dos anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe) e a escolha entre eles no momento da prescrição deve ser realizada considerando os diferentes perfis de toxicidade e contraindicações. Apenas para os casos de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF, recomenda-se a utilização de abatacepte ou tocilizumabe. O uso do rituximabe como primeiro MMCD biológico deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os anti-TNF e também ao abatacepte e ao tocilizumabe, situação em que deve ser



prescrito associado a MMCD sintético, preferencialmente o metotrexato (Smolen *et al.*, 2007; Nam *et al.*, 2010; Brasil, 2017).

Em caso de falha primária a um anti-TNF, recomenda-se a utilização de um MMCD biológico de outra classe (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe) ou tofacitinibe. Já em caso de falha secundária a um anti-TNF, recomenda-se a troca por um segundo anti-TNF ou um MMCD biológico de outra classe, sendo que a escolha entre eles deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente, uma vez que não há evidências de superioridade de um medicamento sobre os demais. Quando for feita a opção pela troca por um segundo agente anti-TNF, deve ser dada preferência ao golimumabe, já que apresenta a melhor evidência de uso como segundo agente anti-TNF (Nam *et al.*, 2010; Brasil, 2017).

A EULAR propõe uma estratégia de escalonar a terapia com MMCDs adicionando um MMCDb caso paciente não tenha resposta terapêutica adequada (nível de evidência 1B), bem como a troca por outro MMCDb em caso de falha ao MMCDb inicial (nível de evidência 1A). No entanto, a vantagem em trocar por outro medicamento com mecanismo de ação diferente não está clara (Nam *et al.*, 2017).

O Colégio Americano de Reumatologia recomenda fortemente o início do tratamento para AR com metotrexato em monoterapia, podendo ser associado a corticoide e, na falta de resposta, combinar com outros MMCDs ou associar o metotrexato com MMCDb (anti-TNF ou não anti-TNF). Para o ACR o tofacitinibe seria uma opção como segunda linha de tratamento somente para pacientes com AR presente há mais de seis meses (Singh *et al.*, 2016).

Para rastrear o status da doença e, em particular, para documentar a resposta ao tratamento na prática clínica, índices compostos da atividade da doença (ICAD) são cada vez mais utilizados, pois incluem componentes clínicos e laboratoriais. Os principais ICAD são o índice de atividade de doença DAS28 (*Disease Activity Score, 28 joints*), o índice simplificado de atividade de doença SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) e o índice clínico de atividade de doença CDAI (*Clinical Disease Activity Index*). Com eles é possível estimar a atividade da doença, sendo possível o uso de qualquer um deles isoladamente (Brasil, 2017; Shah e St. Clair, 2018).

O DAS28 é um ICAD muito utilizado e calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (dolorosas: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (edemaciadas: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) velocidade de hemossedimentação - VHS ou velocidade de sedimentação globular VSG em mm/h e (4) Escala Visual Analógica de Saúde Global segundo o paciente (EVAp: 0 a 100 mm). De acordo com o resultado a doença pode ser classificada em quatro estágios, conforme descrito no QUADRO 3 (Brasil, 2017; Moreland e Cannella, 2019).

QUADRO 3 - INTERPRETAÇÃO DAS28

DAS28-VHS <2.6: <b>Remissão</b>
DAS28-VHS $\geq 2.6$ e $\leq 3.2$ : <b>Baixa atividade da doença</b>
DAS28-VHS $> 3.2$ e $\leq 5.1$ : <b>Moderada atividade da doença</b>
DAS28-VHS $> 5.1$ : <b>Alta atividade da doença</b>

LEGENDA: DAS28: *Disease Activity Score, 28 joints*; VHS: Velocidade de hemossedimentação.  
 FONTE: Traduzido de Moreland e Cannella (2019).

No Brasil, avaliações clínicas frequentes a cada 30 a 90 dias são recomendadas. Em cada avaliação clínica, o ICAD pode auxiliar o médico no ajuste do tratamento, a ser realizado quando necessário, proporcionando a avaliação sistemática da atividade da doença (Brasil, 2017).

Atualmente, não há evidências sobre a melhor estratégia de interrupção de medicamentos para AR. Em geral, quando ocorre resposta terapêutica completa, isto é, remissão da atividade de doença por mais de seis a doze meses, pode-se tentar a retirada gradual dos medicamentos nesta sequência: primeiramente o AINE, seguido pelo glicocorticoide e depois pelo MMCD biológico, mantendo-se o uso de MMCD sintético. Caso haja piora de atividade de doença, deve-se reiniciar o esquema terapêutico anterior (Brasil, 2017). Por outro lado, a EULAR recomenda que os paciente em remissão ou baixa atividade da doença continuem o tratamento

com MMCDb, mas com possibilidade de redução ou "espaçamento" na dose (nível de evidência 2B) (Nam *et al.*, 2017).

### 3.2 Revisão sistemática

A revisão sistemática (RS) trata-se de um método sistemático para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências através da síntese de publicações relevantes disponíveis para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. Além disso, pode-se incluir a meta-análise como método estatístico na análise dos resultados, permitindo aumentar a precisão dos desfechos avaliados na RS (Saúde, 2012).

O ponto de partida para o desenvolvimento de uma revisão sistemática é a definição da questão de pesquisa, a qual se convencionou estruturá-la utilizando o formato do acrônimo PICOS (P: população de interesse; I: intervenção de interesse; C: comparador; O: *outcome*, em português “desfecho”; S: *study design*, em português “desenho do estudo”) (Saúde, 2012).

Após estruturar a questão de pesquisa e complementá-la com a definição dos critérios de elegibilidade, inicia-se a busca por potenciais estudos disponíveis em bases de dados publicados (Saúde, 2012). Para garantir a qualidade dos resultados encontrados, a publicação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sugere um fluxo com as fases para padronizar a condução de uma revisão sistemática (Moher *et al.*, 2015).

Revisões sistemáticas de ECR são estudos secundários e retrospectivos, apresentando limitações que podem afetar o resultado da RS. As principais limitações são: viés de publicação (e outros similares como viés de linguagem), riscos de viés nos estudos primários (limitação metodológica dos estudos primários), e dificuldades em combinar estudos que podem ter diferenças nas populações, intervenções, comparadores e definição dos desfechos (Saúde, 2012). Desta forma, é importante avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando ferramentas já disponíveis na literatura, como escala Jadad e Risco de viés da

Cochrane, para avaliação dos ECR (Jadad *et al.*, 1996; Saúde, 2012; Carvalho *et al.*, 2013).

A RS sumariza os resultados de ECR e, com isso, fornece um alto nível de evidência sobre a eficácia das intervenções na área da saúde. Chama-se sistemática porque os autores definem um método de busca, imparcial e reproduzível, para identificar, analisar criticamente e sintetizar o conjunto de evidências disponíveis (Higgins, 2011)

Na FIGURA 2 pode-se verificar a posição ocupada pela RS com ou sem meta-análise na hierarquia da evidência na área da saúde. Partindo desta hierarquia, a RS de ensaios clínicos randomizados disponibiliza as melhores evidências sobre eficácia de intervenção ou tratamento. Essa hierarquia norteia os critérios de classificação de níveis de evidência para diferentes tipos de estudo (prognóstico, diagnóstico, terapêutico, estudos de prevalência e de análise econômica) (Sampaio e Mancini, 2007).

FIGURA 2 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA: INVESTIGAÇÕES COM LOCALIZAÇÃO SUPERIOR NA HIERARQUIA INDICAM MAIOR FORÇA DA EVIDÊNCIA



FONTE: Adaptado de Sampaio e Mancini (2007).

### **3.3 Meta-análise**

A meta-análise é definida como a combinação estatística dos resultados de dois ou mais estudos separados. As vantagens de realizar a meta-análise na RS incluem o aumento de poder estatístico, melhoria na precisão, oportunidade de resolver controvérsias decorrentes de reivindicações conflitantes e a capacidade de responder perguntas não propostas por estudos individuais (Higgins, 2011).

Para escolha do método estatístico empregado na meta-análise, considerando obter medidas de efeito adequadas, é importante conhecer o tipo de dado (por exemplo, dicotômicos, contínuos) que resultam da medição de um resultado em um estudo individual, bem como considerar a heterogeneidade entre os estudos (Higgins, 2011).

Os estudos reunidos em uma RS são, em sua maioria, diferentes. Partindo deste pressuposto, qualquer tipo de variabilidade entre os estudos pode ser denominado heterogeneidade e torna-se útil distinguir entre os diferentes tipos de heterogeneidade. A variabilidade nos participantes (características), intervenções e resultados estudados pode ser descrita como heterogeneidade clínica, e a variabilidade no desenho do estudo e risco de viés (presença ou ausência de cegamento e randomização) pode ser descrita como heterogeneidade metodológica. A variabilidade nos efeitos da intervenção que está sendo avaliada nos diferentes estudos é conhecida como heterogeneidade estatística, e é uma consequência da diversidade clínica ou metodológica, ou ambos, entre os estudos (Higgins, 2011; Saúde, 2012).

Por fim, a meta-análise torna-se apropriada quando um grupo de estudos é comparável, ou seja, suficientemente homogêneo em termos de participantes, intervenções e resultados para fornecer um resumo estatístico (Higgins, 2011).

### **3.4 Meta-regressão**

A meta-regressão é uma extensão das análises de subgrupos que permite investigar o efeito de características contínuas e categóricas, e, geralmente, não

deve ser considerada quando há menos de dez estudos em uma meta-análise (Thompson e Higgins, 2002).

Na meta-regressão, a variável de desfecho é a estimativa de efeito (por exemplo, uma diferença média, uma diferença de risco, um *odds ratio* log ou uma razão de risco log). As variáveis explicativas são características de estudos que podem influenciar o tamanho do efeito da intervenção e estes são frequentemente chamados de modificadores de efeito potencial ou co-variáveis (Thompson e Higgins, 2002).

O coeficiente de regressão obtido a partir de uma análise de meta-regressão descreverá como a variável de desfecho (o efeito de intervenção) muda com um aumento unitário na variável explicativa (o modificador de efeito potencial). A significância estatística do coeficiente de regressão é um teste que avalia se existe relação linear entre o efeito da intervenção e a variável explicativa. Se o efeito de intervenção for uma medida de razão, o valor transformado em log do efeito de intervenção deve sempre ser usado no modelo de regressão, e a exponencial do coeficiente de regressão fornecerá uma estimativa da mudança relativa em efeito de intervenção com um aumento unitário na variável explicativa (Higgins, 2011).

A meta-regressão também pode ser utilizada para investigar diferenças para variáveis explanatórias categóricas em relação à outra variável definida, a qual pode ser contínua, a exemplo do tempo. Os coeficientes de regressão estimarão como o efeito de intervenção em cada subgrupo difere de um subgrupo de referência nomeado e o valor P de cada coeficiente de regressão indicará se esta diferença é estatisticamente significativa (Higgins, 2011).

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi conduzida conforme diretrizes Cochrane (*“Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*), PRISMA e as Diretrizes Metodológicas para elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados do Brasil (Higgins, 2011; Saúde, 2012; Moher *et al.*, 2015).

Número PROSPERO (*International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*): CRD42019126234.

### 4.1 Seleção dos estudos

O planejamento da pesquisa foi realizado utilizando o acrônimo PICOS descrito por (Higgins, 2011) para a identificação e busca das publicações:

- P - POPULAÇÃO: pacientes com AR;
- I - INTERVENÇÃO: Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol e Golimumabe em monoterapia, nas doses e vias de administração usuais;
- C - CONTROLE: qualquer (exemplos: placebo, outro MMCDb e MMCDs);
- O - OUTCOMES (DESFECHOS): motivos que levaram à descontinuação da terapia biológica descritos por medicamento;
- S - STUDY DESIGN (DESENHO DO ESTUDO): ECR e *Long Term Extension*.

Com o objetivo de reduzir a perda de informação qualitativa, inicialmente o tipo de grupo controle não foi limitado (motivos de descontinuação da terapia). Foram consideradas publicações da literatura em português, inglês, alemão, italiano, francês ou espanhol, sem restrição da data de publicação. Posteriormente para o desenvolvimento da meta-análise direta, só foram agrupados ECR com mesmo grupo comparador (placebo sozinho ou associado com MMCDs).

#### **4.1.1 Critérios de exclusão**

Foram excluídas as publicações na literatura que apresentarem pelo menos um dos seguintes critérios:

- a) Estudo de comparação com biossimilares.
- b) Estudos na qual o grupo comparador é um grupo ou classe farmacológica e os dados são descritos pela classe e não pelos medicamentos individualmente.
- c) Estudo que o grupo comparador seja o mesmo medicamento em diferentes doses ou via de administração.
- d) Estudo que avalia a troca da terapia ou altera a dose do medicamento ao longo do ensaio.

#### **4.1.2 Estratégia de busca**

A revisão sistemática foi realizada por dois revisores independentes. O processo de busca foi o mais abrangente possível, e as fontes utilizadas foram escolhidas em função da relevância para a literatura médica e farmacêutica, e, também, a fim de contemplar o maior número de publicações no assunto.

Foram utilizadas as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), Cochrane Library, Scopus, IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS Biblioteca Virtual em Saúde), e CRD – NHS, HTA (*Centre for Reviews and Dissemination* da Universidade de York - nas bases do *National Institute for Health research e Health Technology Assessment*).

Durante a RS foi realizada a revisão das referências dos estudos incluídos utilizando a busca manual, a fim de verificar se havia algum estudo que pode ser incluído na revisão.

A estratégia geral de busca está apresentada esquematicamente no QUADRO 4. Três grupos de termos foram utilizados, sendo o primeiro relacionado



com a doença em questão (“Rheumatoid Arthritis”), o segundo com o tipo de medicamento em estudo e os nomes de cada um desses medicamentos disponíveis no mercado (“Biological Therapy”, “Immunologic Factors”, “Abatacept”, “Adalimumab”, “Anakinra”, “Certolizumab”, “Etanercept”, “Golimumab”, “Infliximab”, “Rituximab” e “Tocilizumab”), e termos envolvidos direta ou indiretamente com a interrupção do tratamento (“Withholding Treatment”, “Treatment Failure”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” e “Safety Management Safety Management”).

Entre cada grupo de termos foi utilizado o operador booleano “AND”, a fim de contemplar estudos que contenham simultaneamente os três assuntos. Para cada um dos termos pertencentes ao mesmo grupo foi utilizado entre eles o operador booleano “OR”.

QUADRO 4 - ESTRATÉGIA GERAL DE BUSCA PARA PUBLICAÇÕES

Estratégia geral de busca:				
Artrite Reumatoide (Arthritis, Rheumatoid)	<b>E (AND)</b>	Medicamentos biológicos (Biological Therapy) <b>OU (OR)</b> Fatores Imunológicos (Immunologic Factors) <b>OU (OR)</b> Abatacept <b>OU (OR)</b> Adalimumab <b>OU (OR)</b> Anakinra <b>OU (OR)</b> Certolizumab <b>OU (OR)</b> Etanercept <b>OU (OR)</b> Golimumab <b>OU (OR)</b> Infliximab <b>OU (OR)</b> Rituximab <b>OU (OR)</b> Tocilizumab	<b>E (AND)</b>	Interrupção do tratamento (Withholding Treatment) <b>OU (OR)</b> Falha de tratamento (Treatment Failure) <b>OU (OR)</b> Efeitos e reações adversas relacionadas à medicamentos (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions) <b>OU (OR)</b> Gestão da Segurança (Safety Management)

FONTE: (Melo, 2015).

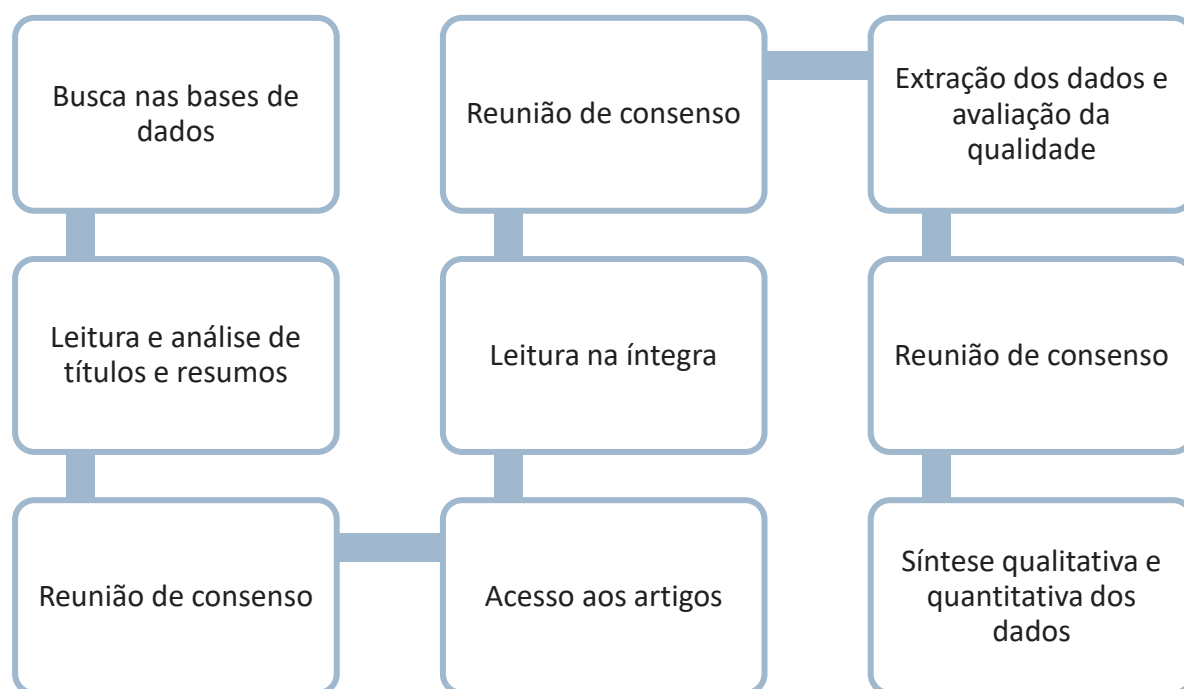
As buscas incluíram estudos disponíveis até 06 de Agosto de 2018 e não foram utilizados filtros nas bases de dados. As estratégias de busca completas para cada base de dado estão descritas no APÊNDICE 1.

### 4.1.3 Elegibilidade das publicações

Dois revisores de forma independente realizaram a busca nas bases de dados acima mencionadas e a análise do título e resumo de cada publicação. As publicações foram organizadas com auxílio do software EndNoteX7® e os revisores incluíram estudos pertinentes de acordo com os critérios previamente estabelecidos e com reuniões de consenso para avaliação de divergências, com a participação de um terceiro revisor quando necessário.

As etapas da metodologia adotada estão esquematizadas na FIGURA 3 abaixo:

FIGURA 3 - ESQUEMA DAS ETAPAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA



FONTE: FONTE: O autor (2019).

#### **4.1.4 Extração de dados**

Finalizada a etapa de triagem, os dois revisores independentes realizaram a leitura na íntegra das publicações, a coleta de dados dos artigos incluídos e a avaliação da qualidade destes.

Os dados foram tabulados com auxílio do software Microsoft Excel® 2010 e foram extraídos dados relativos ao estudo: detalhes da metodologia (tempo, local, cegamento, randomização, desenho do estudo e grupos comparadores), características dos participantes (número, idade, duração da doença e gênero), cenário clínico (medicamentos associados aos tratamentos, histórico de falha terapêutica, motivos de descontinuações, reações adversas e avaliações da atividade da doença).

#### **4.2 Avaliação do risco de viés**

A qualidade foi avaliada individualmente para todos os estudos primários elegíveis para a revisão sistemática, com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica dos ECR. Foram utilizados os instrumentos JADAD e Risco de viés da Cochrane para avaliação da qualidade dos ECR (Jadad *et al.*, 1996; Saúde, 2012; Carvalho *et al.*, 2013).

O instrumento de Jadad, disponível no ANEXO 1, é composto por 5 perguntas para avaliação da presença ou ausência de randomização e cegamento dos participantes do estudo, se os métodos utilizados na randomização e cegamento foram adequados e presença de descrição dos participantes incluídos no estudo, mas que foram retirados ou desistiram e não foram incluídos na análise. Esta avaliação é feita através de uma pontuação, na qual cada resposta “sim” equivale a 1 ponto e zero para cada resposta “não”, além disso, pode-se adicionar um ponto se a sequência de randomização e o método de duplo cegamento foram adequados ou pode-se deduzir 1 ponto se estes foram considerados inadequados (Jadad *et al.*, 1996).

A ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane é composta de duas partes, em que estão contidos sete domínios, denominados: geração da sequência

aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses (ANEXO 2). A primeira parte refere-se à descrição, em detalhes suficientes, do que foi relatado no estudo que está sendo avaliado e a segunda parte é o julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados, que podem ser classificados em três categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto (Carvalho *et al.*, 2013).

### **4.3 Meta-análise**

O programa Review Manager 5.3® foi utilizado para realizar a meta-análise direta, comparando os medicamentos em estudo com o grupo placebo, para os principais motivos de interrupção da terapia. Além disso, tal software permitiu a montagem das figuras da avaliação de qualidade pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Os estudos foram agrupados por medicamentos e separados por subgrupos de acordo com o tempo de realização e posologia do medicamento no ensaio.

Em relação à estatística da meta-análise utilizou-se o método de Mantel-Haenszel por se tratar de eventos randômicos e dados dicotômicos (número de descontinuações), além disso, a ocorrência das descontinuações foi considerada um evento escasso. Mesmo com alguns resultados igual a zero, optou-se por não utilizar a estatística de Peto, pois este método considera apenas a medida do efeito fixo e não seria indicado para esta revisão considerando que temos heterogeneidade entre os estudos incluídos (Saúde, 2012).

Para avaliar a medida de efeito dos dados foi utilizado o intervalo de confiança de 95% e o Risco relativo (RR), este mede o risco de eventos entre pacientes no grupo tratado, relativo ao risco nos pacientes do grupo controle (Saúde, 2012).

A heterogeneidade foi utilizada para investigar a consistência do efeito do tratamento entre os estudos primários. A heterogeneidade clínica se refere a diferenças nas características da população incluída, nas intervenções

concomitantes, nos métodos diagnósticos e outros. A heterogeneidade metodológica se refere às diferentes características metodológicas entre os estudos e a heterogeneidade estatística é a variabilidade na estimativa de efeito entre os estudos incluídos na revisão (Higgins, 2011; Saúde, 2012).

O teste estatístico utilizado para mensurar o grau de heterogeneidade entre os estudos foi o  $I^2$ , com a seguinte interpretação: 0% a 25% – heterogeneidade baixa, 25% – 50% – heterogeneidade moderada e >50% – heterogeneidade alta (Saúde, 2012).

Para os subgrupos com alta heterogeneidade e para todas as medidas de efeito foi realizada a análise de sensibilidade (retirada hipotética de cada estudo da meta-análise para verificar sua influência no resultado final) com o objetivo de encontrar qual estudo tem maior impacto na heterogeneidade e no resultado global do efeito, bem como, avaliar as características metodológicas, clínicas ou estatística do ensaio.

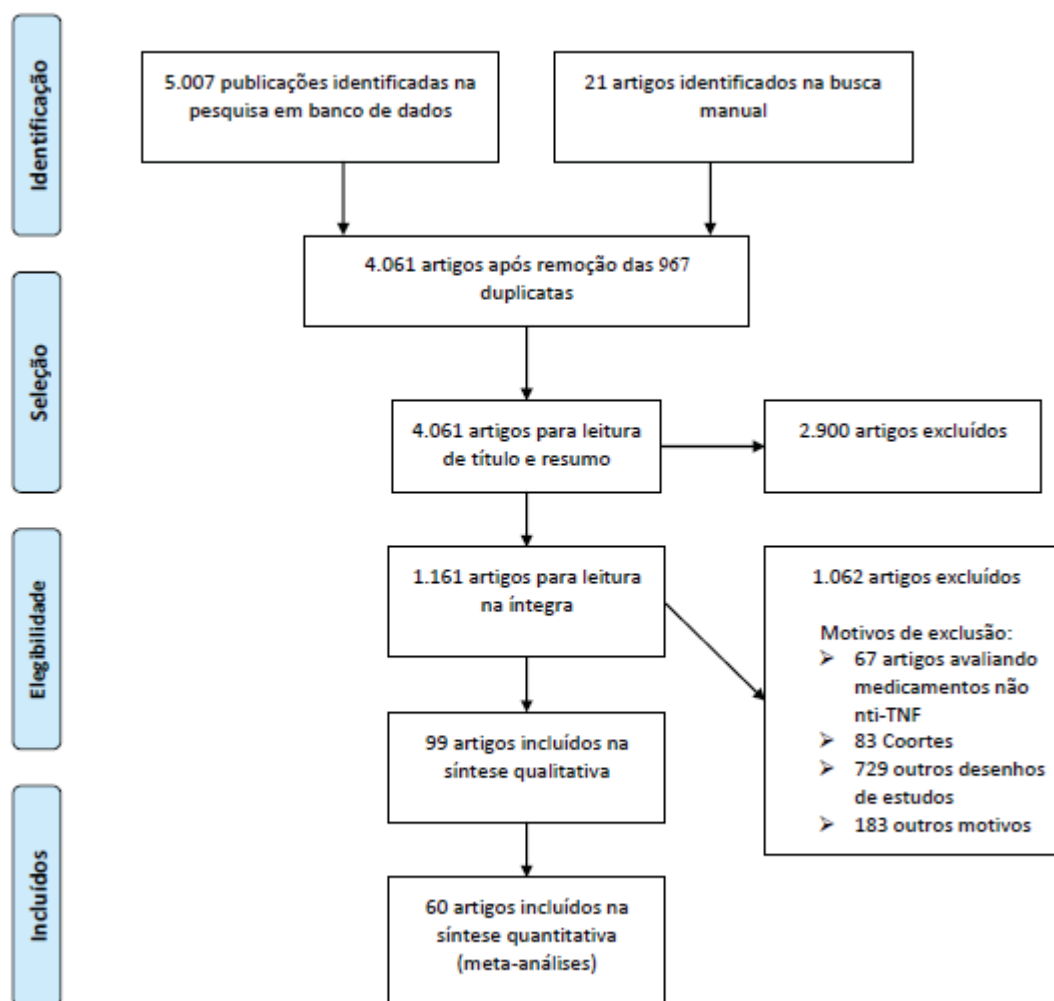
#### **4.4 Meta-regressão**

O software Comprehensive Meta Analysis (CMA)® (versão 2.0) foi utilizado para realizar a meta-regressão dos resultados de interrupções em função da variável contínua tempo (semanas) e da concentração (miligrama), para verificar a influência do tempo e da alteração de dosagem do medicamento sobre o desfecho.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da triagem, utilizando a estratégia de busca descrita no APÊNDICE 1, obteve-se um total de 5007 publicações, sendo 531 da Cochrane Library, 146 da CRD-NHS, 126 da IPA, 51 da LILACS, 2645 da base Medline (buscador Pubmed), 63 da Scielo e 1445 da Scopus. Após a remoção das duplicatas (total de 967), foram avaliados título e resumo pelos revisores, resultando na exclusão de 2900 publicações. Como resultado, um total de 1161 publicações foram avaliadas na íntegra pelos revisores, 99 foram incluídas na síntese qualitativa e 60 na síntese quantitativa (meta-análise), conforme fluxograma apresentado na FIGURA 4.

FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA)



FONTE: O autor (2019).

Dos 1062 artigos excluídos após leitura na íntegra, 67 avaliaram medicamentos não anti-TNF e foram incluídos em outra análise, 83 Coortes foram avaliados paralelamente a este estudo, 729 tratavam-se de outros tipos de estudos e 183 foram excluídos por outros motivos de exclusão, de acordo com os critérios pré-estabelecidos.

No estudo observacional CORRONA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America*) os principais motivos para interrupção do tratamento avaliados em 49,2% dos pacientes foram: falta de eficácia (35,8%), preferência do médico (27,8%), segurança (20,1%), preferência do paciente (17,9%) e falta de acesso ao tratamento (9,0%) (Strand *et al.*, 2017).

Os motivos que levam o paciente a interromper o tratamento com anti-TNF mais encontrados nesta revisão foram: falta de eficácia, efeitos adversos, remissão da doença, óbito, perda do seguimento, falta de adesão ao tratamento e outros. Dentre estes, os motivos mais relevantes foram falta de efetividade e reações adversas, os quais já foram apresentados em uma coorte publicada em 2015 (Ramiro *et al.*, 2015), na qual os pacientes tiveram 63% de descontinuações em um ano por efeitos adversos e 47% descontinuações em um ano por falta de eficácia.

No estudo ENCOURAGE os pacientes com atividade moderada da doença tiveram a possibilidade de descontinuar o tratamento com ETN+MTX, após atingir a remissão da doença ( $DAS28 < 2,6$ ) em 12 meses de tratamento, sendo que 53,6% dos pacientes que descontinuaram a terapia mantiveram a remissão da doença por um ano (Yamanaka *et al.*, 2016).

As principais diretrizes utilizadas para nortear o tratamento da AR não definem ou recomendam as causas que devem levar a descontinuação da terapia. A EULAR considera que uma pequena proporção dos pacientes que atingem remissão ou baixa atividade da doença utilizando um MMCDb pode interromper o MMCDb e continuar com MTX sem perder esta remissão ou baixa atividade da doença (Nível de evidência 2b) (Nam *et al.*, 2017). Já o ACR sugere, para pacientes em remissão da doença, não interromper o tratamento (nível de evidência muito baixo) e reduzir a dose dos MMCDb (nível de evidência baixo) (Singh *et al.*, 2016). Com isso, as recomendações sobre o manejo do tratamento em pacientes com remissão ou baixa atividade da doença ainda não são claros e há um número limitado de evidências

sobre como, quando e quais inibidores do TNF podem ser retirados sem comprometer a eficácia e segurança neste contexto (O'mahony *et al.*, 2010; Mangoni *et al.*, 2019).

Uma meta-análise publicada recentemente identificou que quase metade, de todos os pacientes com AR em remissão, apresenta recaída da doença após a interrupção anti-TNF (Mangoni *et al.*, 2019). Este dado salienta a importância de explorar os motivos que levam os pacientes a interromperem a terapia medicamentosa.

Com a finalidade de comparar os ECR dos MMCDb nos desfechos de interrupção, foram estruturadas meta-análises diretas, selecionando os estudos com menores diferenças entre si, a fim de melhorar a comparabilidade entre eles. Portanto, os estudos foram agrupados por medicamentos e separados por subgrupos de acordo com o período de duração e posologia do medicamento no ensaio, com possibilidade do paciente fazer uso de associação de qualquer MMCDs convencional, como o MTX, por exemplo.

### **5.1 Ensaio clínico randomizado**

Um total de 60 artigos, dos 72 ECR utilizados, foram incluídos na análise quantitativa (meta-análise). Os artigos (Smolen *et al.*, 2016), (Schiff, M. H. *et al.*, 2014), (Furst, D. E.; *et al.*, 2015) e (Abe *et al.*, 2006) descreveram a *Long term extension* e o ECR juntos. Grande parte dos estudos permitiu a associação de AINE, corticoides e analgésicos ao longo do seguimento, tanto para o grupo experimental quanto para o grupo controle.

Para os ECR com o medicamento Adalimumabe - ADA a média de idade dos pacientes foi de  $52,9 \pm 2,2$  anos, 79,5% do gênero feminino e uma média de 7,3 anos de doença. Dos 21 estudos, 13 foram incluídos na meta-análise e os demais foram excluídos por utilizar outros MMCDb ou outros MMCD sintéticos não convencionais, como o Tofacitinibe, no grupo controle. A posologia usual utilizada para o Adalimumabe são 40mg administrados pelo via subcutânea a cada 2 semanas (Brasil, 2017). Também foram utilizados os dados dos grupos com redução



de dose de ADA (de 20mg a cada 2 semanas) com objetivo de verificar se neste grupo houve redução das descontinuações (TABELA 1 do APÊNDICE 2).

A média de idade dos pacientes, para o medicamento Certolizumabe Pegol – CZP foi de  $53,2 \pm 2,3$  anos, 79,7% do gênero feminino e uma média de 6,3 anos de doença (TABELA 2 do APÊNDICE 2). Todos os estudos selecionados foram incluídos na análise quantitativa e somente dois artigos (Yamamoto *et al.*, 2014b) e (Fleischmann *et al.*, 2009) não associaram MTX ou outro MMCDs ao placebo no grupo controle.

Todos os ECR do medicamento Etanercepte - ETN foram incluídos na análise quantitativa e foram divididos em subgrupos de acordo com o tempo de estudo, até 6 meses e 1 ano. A posologia recomendada de ETN pelo PCDT é de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês) (Brasil, 2017). A média de idade dos pacientes foi de  $52,0 \pm 3,5$  anos, 76,0% do gênero feminino, uma média de 6,2 anos de doença, conforme dados da TABELA 3 do APÊNDICE 2. Somente o estudo (Weisman *et al.*, 2007) não associou o Metotrexato ou outro MMCDs ao placebo.

Para os estudos com o medicamento Golimumabe - GOL a média de idade dos pacientes foi de  $51,3 \pm 2,6$  anos, 80,8% do gênero feminino e uma média de 7,3 anos de AR, somente o artigo (Takeuchi, Tsutomu *et al.*, 2013) não associou MTX ao placebo (TABELA 4 do APÊNDICE 2). Os estudos controlados que utilizaram o medicamento experimental administrado pela via endovenosa foram excluídos da análise quantitativa. A dose de 50mg 1 vez por mês é a recomendada pelo PCDT brasileiro (Brasil, 2017).

A média de idade dos pacientes, para o medicamento Infliximabe - IFX foi de  $51,6 \pm 2,8$  anos, 79,2% do gênero feminino e uma média de 5,8 anos de AR (TABELA 5 do APÊNDICE 2). Os subgrupos foram separados por tempo até 28 semanas e de 52 a 54 semanas. A posologia utilizada no grupo experimental foi 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e 14 + MTX e todos os grupos controle, também, estavam associados ao MTX, somente o estudo (Van Vollenhoven *et al.*, 2009) associou o placebo ao MTX + SSZ + HCQ, chamada de tripla terapia (Brasil, 2017). Dois, dos doze artigos, foram excluídos da análise quantitativa por se tratarem do mesmo estudo em tempos diferentes, evitando, assim, a repetição de dados.

O QUADRO 5 traz o resumo das características dos participantes dos estudos e o quantitativo de artigos incluídos na meta-análise para cada medicamento.

QUADRO 5 - RESUMO DE DADOS DOS ECR

Medicamentos	Estudos	Estudos incluídos na meta-análise	Idade Média ± SD (anos)	Feminino Média ± SD (%)	Tempo AR Média ± SD (anos)
ADA	21	13	52,9 ± 2,2	79,5 ± 6,8	7,3 ± 3,7
CZP	12	12	53,2 ± 2,3	79,7 ± 5,2	6,3 ± 3,2
ETN	18	18	52,0 ± 3,5	76,0 ± 10,9	6,2 ± 3,7
GOL	9	7	51,3 ± 2,6	80,8 ± 4,2	7,3 ± 1,9
IFX	12	10	51,6 ± 2,8	79,2 ± 5,3	5,8 ± 4,0

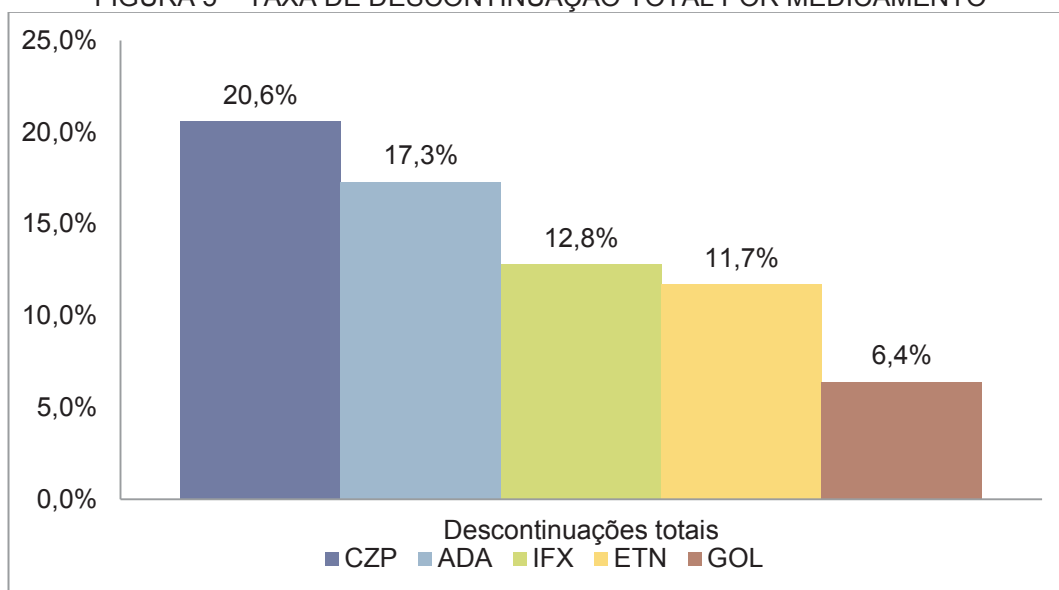
FONTE: O autor (2019).

### 5.1.1 Descontinuações totais

As taxas de descontinuações anuais encontradas na coorte de (Ramiro *et al.*, 2015), foram significativamente menores com ADA (18%) e ETN (14%) quando comparados ao IFX (26%), enquanto no presente trabalho encontrou-se um total de descontinuações de: CZP (20,6%), ADA (17,3%), IFX (12,8%), ETN (11,7%) e GOL (6,4%). Portanto, o etanercepte e golimumabe são os anti-TNF que apresentaram menores taxas de descontinuação (FIGURA 5).

A RS publicada por (Souto *et al.*, 2016) corrobora o achado sobre o tratamento da AR com etanercepte ter uma porcentagem mais baixa de descontinuação do que o infliximabe e adalimumabe, sendo, 35% para o ETN em 3 anos e 41% para 4 anos de tratamento com ETN, enquanto para o ADA e IFX, foram respectivamente 46% e 52% de descontinuações.

FIGURA 5 – TAXA DE DESCONTINUAÇÃO TOTAL POR MEDICAMENTO



FONTE: O autor (2019).

O gráfico com interrupções totais para o Adalimumabe traz uma diferença significativa entre os grupos avaliados favorecendo o medicamento, pois o evento de descontinuações foi maior no grupo controle e o  $RR = 0,81$  aponta para um maior risco de interrupção no grupo placebo quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,70 – 0,95), bem como, uma heterogeneidade ( $I^2$ ) global moderada (36%), na qual foi influenciada pelo subgrupo ADA 40mg q2w até 6 meses que apresentou  $I^2 = 52\%$  (alta).

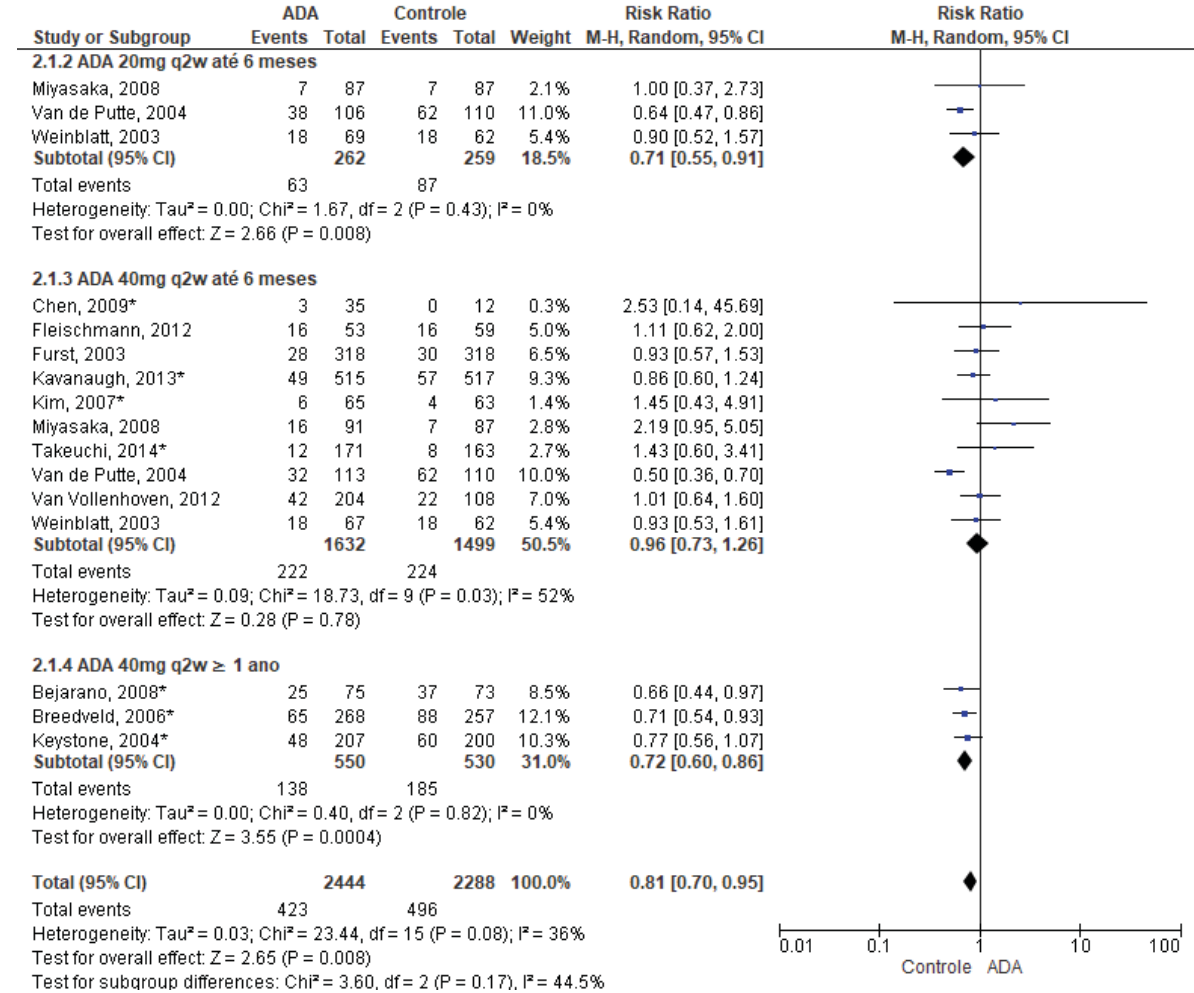
Na análise de sensibilidade o estudo (Van De Putte *et al.*, 2004) apresenta importante peso (11%) para o resultado e sua retirada tornaria o resultado do subgrupo ADA 20mg q2w até 6 meses não significativo, além disso, este mesmo estudo ocasiona a alta heterogeneidade no subgrupo 2.1.3 e sua retirada reduziria o  $I^2$  a zero (FIGURA 6). Não foram encontradas diferenças estatísticas e metodológicas importantes neste estudo, no entanto os pacientes incluídos apresentavam falha prévia com MMCD e este fato pode ocasionar heterogeneidade clínica e, portanto, explicaria o motivo das interrupções serem maiores no grupo controle.

Em relação aos subgrupos, o subgrupo ADA 40mg q2w até 6 meses não apresentou diferença significativa quando comparado ao grupo controle. Os subgrupos ADA 20mg q2w até 6 meses e ADA 40mg q2w até  $\geq 1$  ano apresentaram

diferença significativa, além disso não houve alteração do resultado quando realizada a análise de sensibilidade para nenhum dos subgrupos.

Apesar do tempo de tratamento não apresentar efeito significativo sobre as descontinuações (QUADRO 6), na FIGURA 6 pode-se observar que para o ADA 40mg as interrupções foram significativas apenas comparando estudos com um tempo maior. Esses resultados devem ser avaliados e interpretados com cautela, pois sugerem que uma concentração maior de medicamento (40mg) poderia ocasionar menor risco de descontinuação do tratamento quando comparado ao grupo controle.

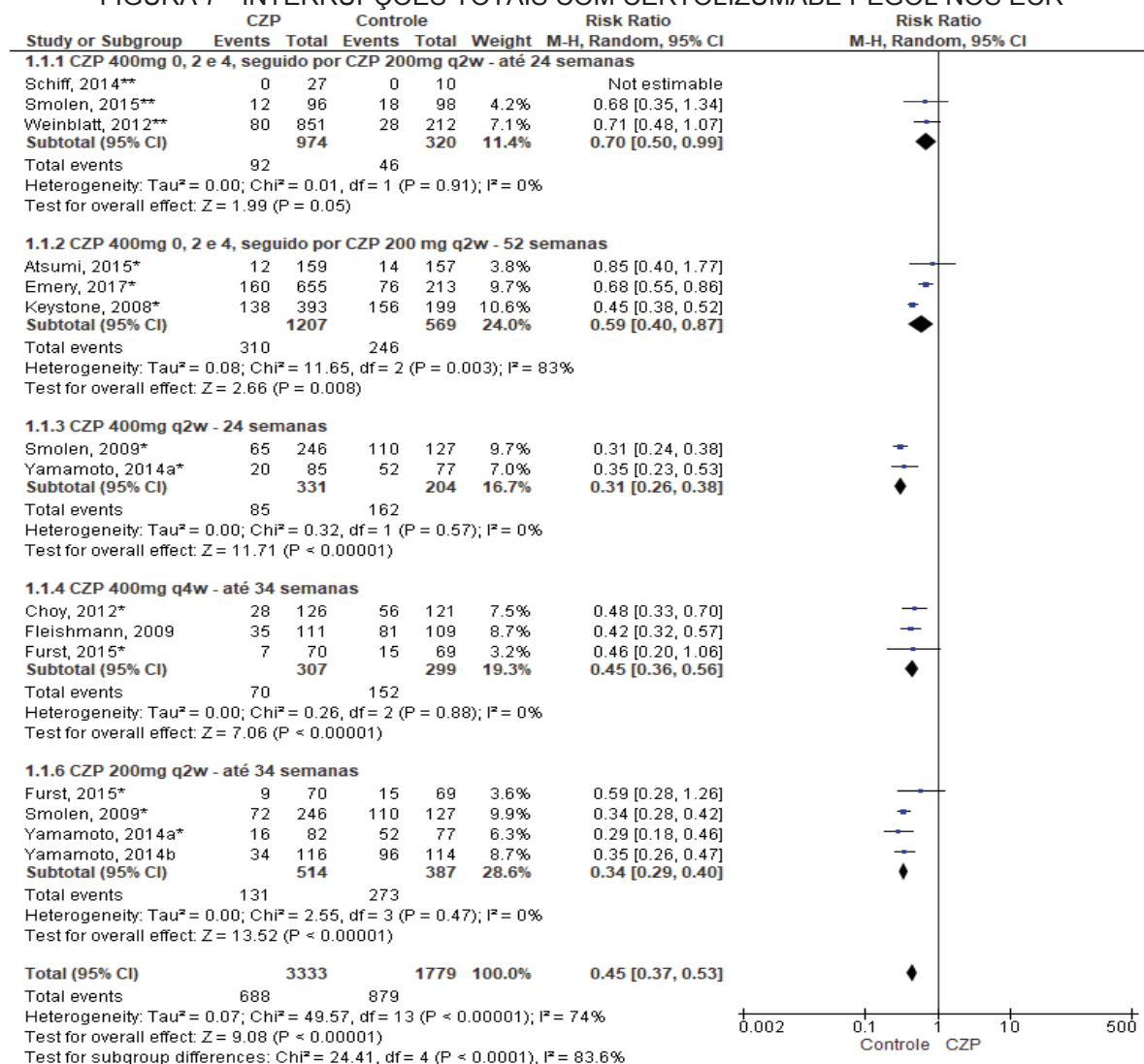
FIGURA 6 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM ADALIMUMABE NOS ECR



LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; q2w: a cada 2 semanas; ADA: Adalimumabe.  
 FONTE: O autor (2019).

O gráfico com interrupções totais para o Certolizumabe traz uma diferença significativa entre os grupos avaliados favorecendo o medicamento, pois o RR = 0,45 aponta para um risco maior de descontinuar no grupo controle quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,37 – 0,53). A heterogeneidade ( $I^2$ ) global alta (74%) foi influenciada pelo subgrupo CZP 400mg 0, 2 e 4, seguido por CZP 200 mg q2w - 52 semanas que apresentou  $I^2 = 83\%$  (alta). Na análise de sensibilidade o estudo (Keystone *et al.*, 2008) apresenta importante peso (10,6%) para o subgrupo e sua retirada tornaria o  $I^2$  nulo e reduziria a heterogeneidade global para 76%, sem modificar os resultados finais obtidos (FIGURA 7).

FIGURA 7 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM CERTOLIZUMABE PEGOL NOS ECR

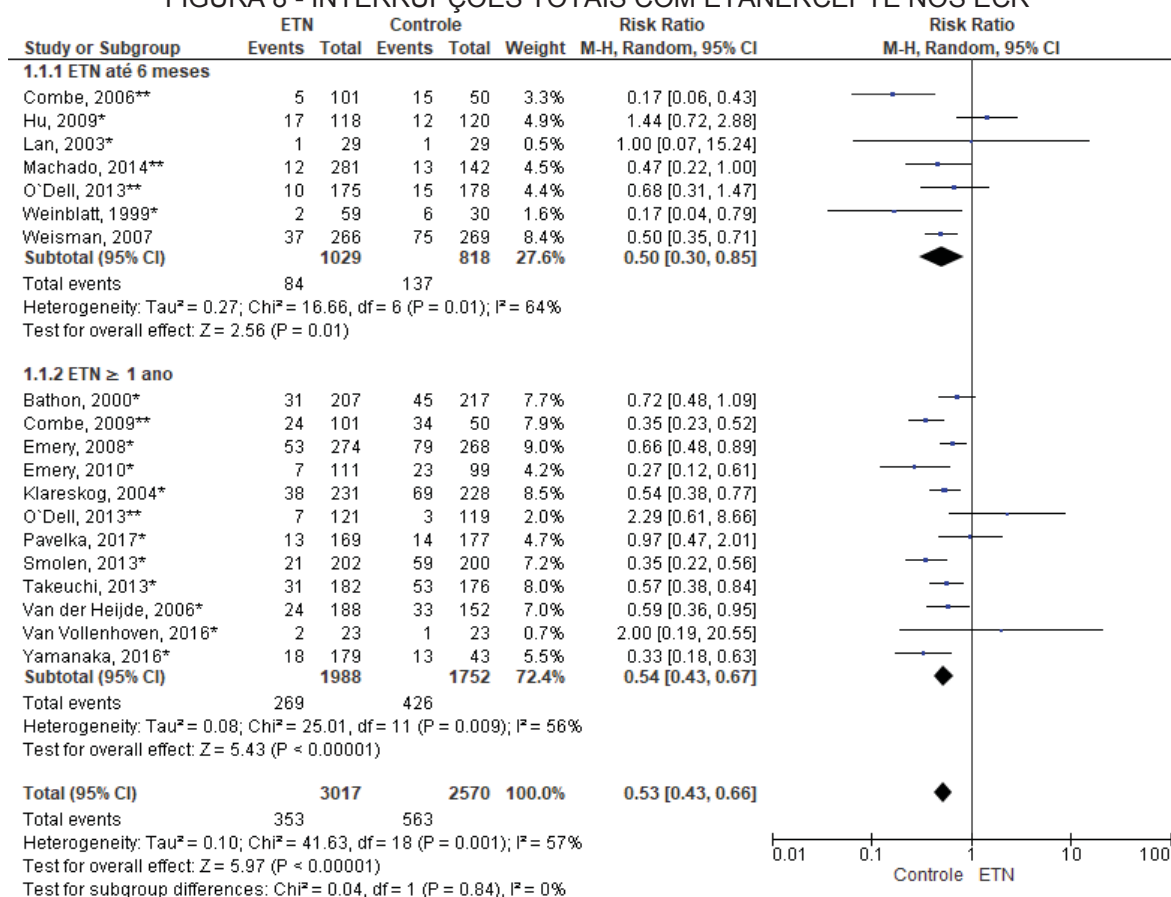


LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; \*\*Placebo associado a outro MMCDs; CZP: Certolizumabe pegol; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas.

FONTE: O autor (2019).

No total de interrupções para o medicamento Etanercepte houve uma diferença global significativa entre os grupos avaliados favorecendo o medicamento, pois o evento de descontinuações foi maior no grupo controle e o RR = 0,53 aponta para um maior risco de interrupção neste grupo quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,43 – 0,66), bem como, uma heterogeneidade ( $I^2$ ) global alta (57%). Na análise de sensibilidade não houve modificação nos resultados finais obtidos (FIGURA 8).

FIGURA 8 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM ETANERCEPTE NOS ECR



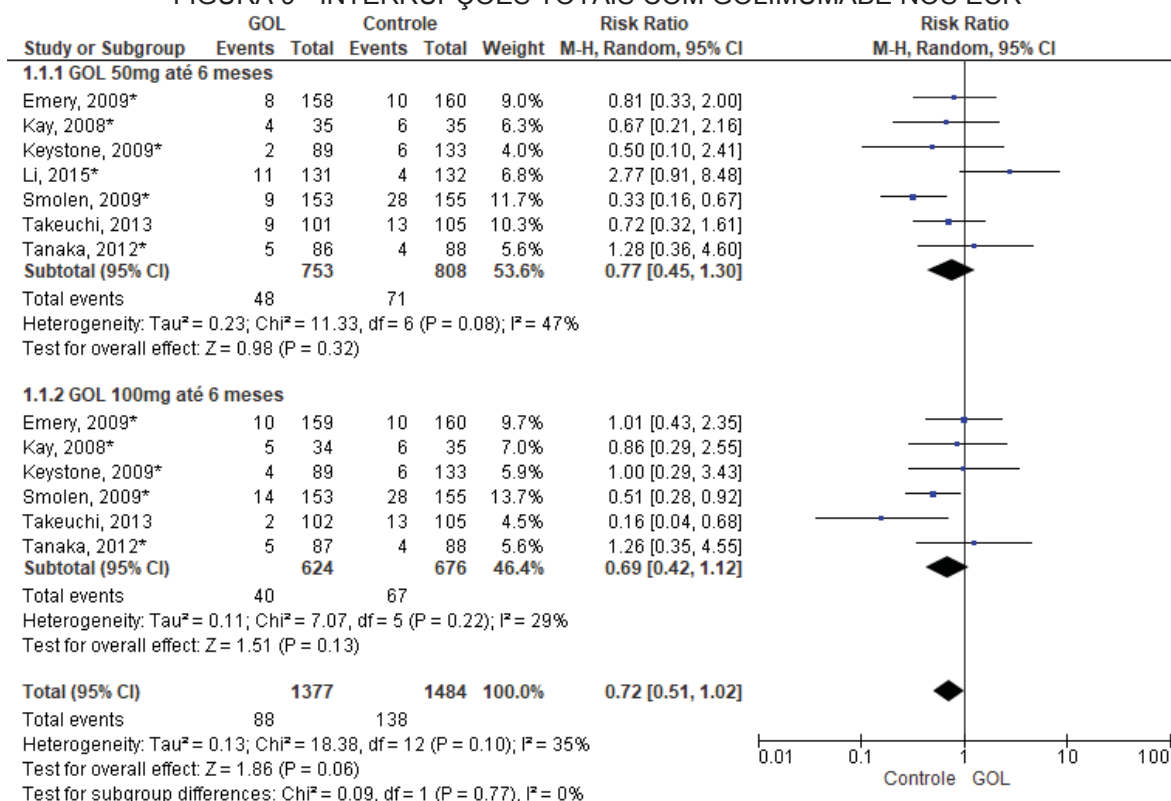
LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; \*\*Placebo associado a outro MMCDs; ETN: Etanercepte.

FONTE: O autor (2019).

O medicamento Golimumabe não apresentou diferença significativa entre os grupos avaliados, para o total de interrupções, portanto as chances de descontinuar o tratamento são iguais tanto para o grupo controle quanto para o experimental (RR = 0,72 - IC 95%: 0,51 – 1,02). A heterogeneidade global foi moderada (35%) e na análise de sensibilidade a retirada do estudo (Li *et al.*, 2015) torna o resultado

significativo (RR = 0,64 - IC 95%: 0,47 – 0,85) e reduz a heterogeneidade do subgrupo GOL 50mg até 6 meses para zero. Os subgrupos GOL 50mg e GOL 100mg até 6 meses também não apresentaram resultado significativo (FIGURA 9).

FIGURA 9 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM GOLIMUMABE NOS ECR



LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; GOL: Golimumabe.

FONTE: O autor (2019).

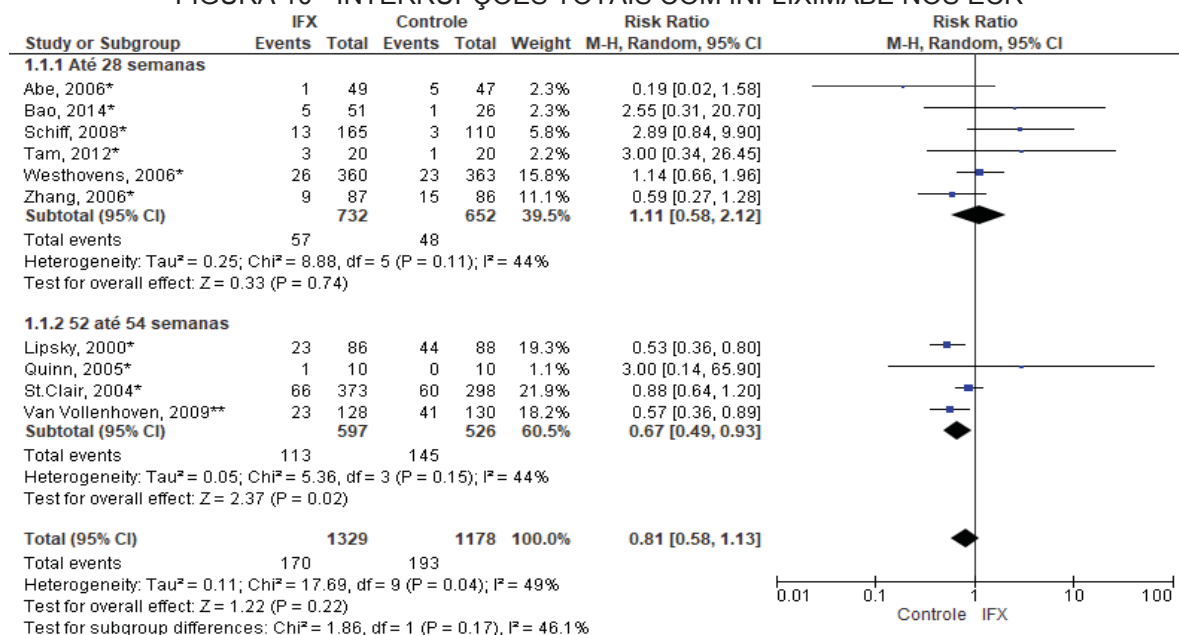
A FIGURA 10 traz o total de descontinuações para o Infliximabe, apresentando não ter diferença significativa entre os grupos avaliados [RR = 0,81 (IC 95%: 0,58 – 1,13)], pois o intervalo de confiança cruza a linha da nulidade, com isto, o risco de descontinuações do tratamento é igual para os grupos controle e intervenção. O I<sup>2</sup> foi moderado (49%) e a análise de sensibilidade não modificou os resultados obtidos.

Em relação aos subgrupos, o de IFX até 28 semanas não apresentou resultado significativo, enquanto o subgrupo de IFX de 52 até 54 semanas apresentou RR = 0,67 (IC 95%: 0,49 – 0,93) indicando maior risco de interrupção do tratamento no grupo controle. Este dado pode sugerir um menor risco de



descontinuar o medicamento quanto maior for o tempo de tratamento. No entanto, na análise da meta-regressão não houve efeito significativo ( $p=0,142$ ) do tempo sobre as descontinuações totais (QUADRO 6).

FIGURA 10 - INTERRUPÇÕES TOTAIS COM INFLIXIMABE NOS ECR



LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; \*\*Placebo associado a outro MMCDs; IFX: Infliximabe.

FONTE: O autor (2019).

Quanto à descontinuação total, os grupos controles apresentaram maiores taxas para este desfecho quando comparados ao ADA, CZP, ETN, GOL e INF. Não houve diferença significativa na descontinuação total para o golimumabe e o infliximabe em relação ao placebo.

Pacientes com mais tempo de acompanhamento podem apresentar mais razões para a descontinuação, em comparação com aqueles com seguimento mais curto (Strand *et al.*, 2017). No entanto, na análise da meta-regressão não houve efeito significativo ( $p<0,05$ ) do tempo sobre as descontinuações totais para os medicamentos ADA, GOL e IFX. Para os medicamentos CZP e ETN houve efeito significativo ( $p<0,05$ ) do tempo sobre as descontinuações totais (QUADRO 6).

Estes resultados indicam que pacientes em uso de CZP e ETN tendem a interromper o uso do biológico por qualquer motivo no decorrer do tratamento,



apesar do ETN ter a menor taxa descontinuação e apresentar diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

QUADRO 6 - RESULTADO DA META-REGRESSÃO PARA O TOTAL DE DESCONTINUAÇÃO EM FUNÇÃO DO TEMPO (EM SEMANAS)

Medicamento	Tempo (Semanas)	Valor P
ADA	24	0,307
CZP	22	< 0,05
ETN	52	< 0,05
GOL	14	0,292
IFX	54	0,142

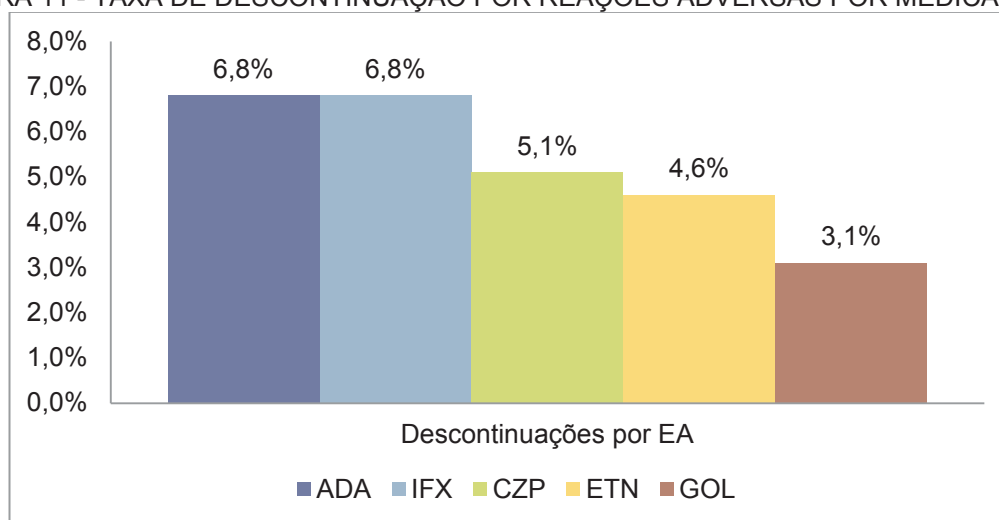
FONTE: O autor (2019).

Na análise da meta-regressão em função da variável dose para o medicamento ADA (20 e 40mg) e GOL (50 e 100mg) não houve efeito significativo para o total de descontinuações, sendo  $p=0,44$  e  $p=0,84$ , respectivamente. Em suma, alterar a dose destes medicamentos não aumentaria do risco de descontinuações, apesar do subgrupo de ADA 40mg ocasionar menor risco de descontinuação do tratamento quando comparado ao grupo controle do que o subgrupo ADA 20mg.

### 5.1.2 Descontinuação por reações adversas

Nas interrupções de tratamento motivadas por ocorrência de reações adversas, os medicamentos ETN e GOL apresentaram menores taxas, 4,6% e 3,1% respectivamente (FIGURA 11).

FIGURA 11 - TAXA DE DESCONTINUAÇÃO POR REAÇÕES ADVERSAS POR MEDICAMENTO

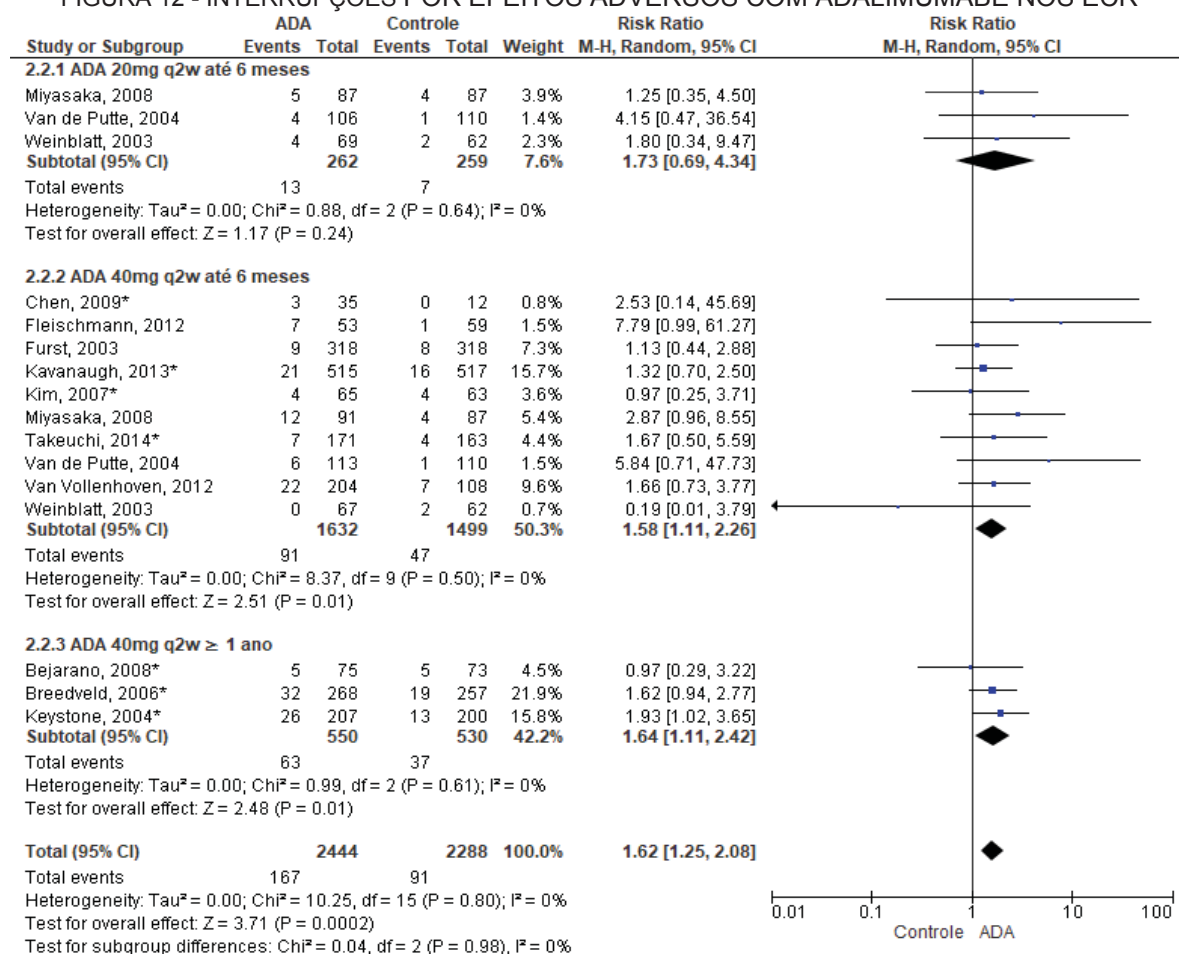


FONTE: O autor (2019).

Para as interrupções por efeitos adversos com Adalimumabe (FIGURA 12) houve diferença significativa entre os grupos avaliados favorecendo o placebo, pois o RR = 1,62 aponta para um maior risco de interrupção no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle (IC 95%: 1,25 – 2,08), bem como, uma heterogeneidade ( $I^2$ ) global nula (0%).

O subgrupo ADA 20mg q2w até 6 meses não apresentou diferença significativa quando comparado ao grupo controle, enquanto os subgrupos ADA 40mg q2w até 6 meses e ADA 40mg q2w até  $\geq 1$  ano apresentaram e não houve alteração do resultado quando realizada a análise de sensibilidade para nenhum dos subgrupos e para o resultado final. Este resultado pode sugerir que uma redução na dose de adalimumabe pode reduzir a ocorrência de reação adversa e, consequentemente, reduzir o risco de interrupção do tratamento.

FIGURA 12 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM ADALIMUMABE NOS ECR

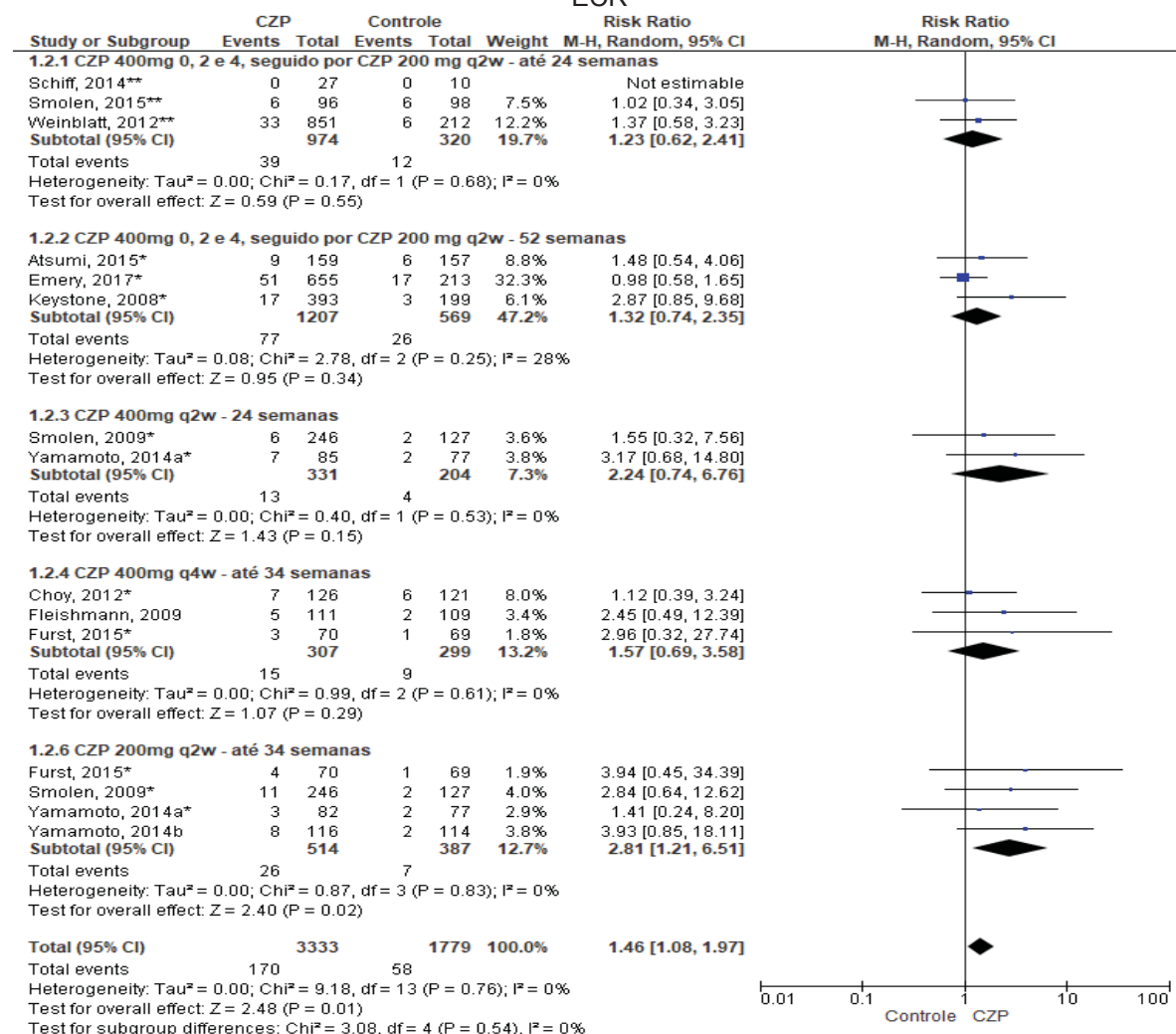


LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; q2w: a cada 2 semanas; ADA: Adalimumabe.

FONTE: O autor (2019).

Nas interrupções por efeitos adversos para o certolizumabe houve diferença significativa global entre os grupos avaliados e o  $RR = 1,46$  aponta para um maior risco de interrupção no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle (IC 95%: 1,08 – 1,97). No entanto o resultado ficou muito próximo da linha da nulidade, pois somente o subgrupo CZP 200mg q2w - até 34 semanas foi significativo quando comparado ao grupo controle. Com isso, pode-se considerar que para o medicamento certolizumabe não há mudança no perfil de descontinuação por reações adversas quando realizado dose de ataque ou troca posológica para 400mg q4w. A heterogeneidade ( $I^2$ ) global foi nula (0%) e na análise de sensibilidade não houve modificação nos resultados finais obtidos (FIGURA 13).

FIGURA 13 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM CERTOLIZUMABE PEGOL NOS ECR



LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; \*\*Placebo associado a outro MMCDs; CZP: Certolizumabe pegol; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas.

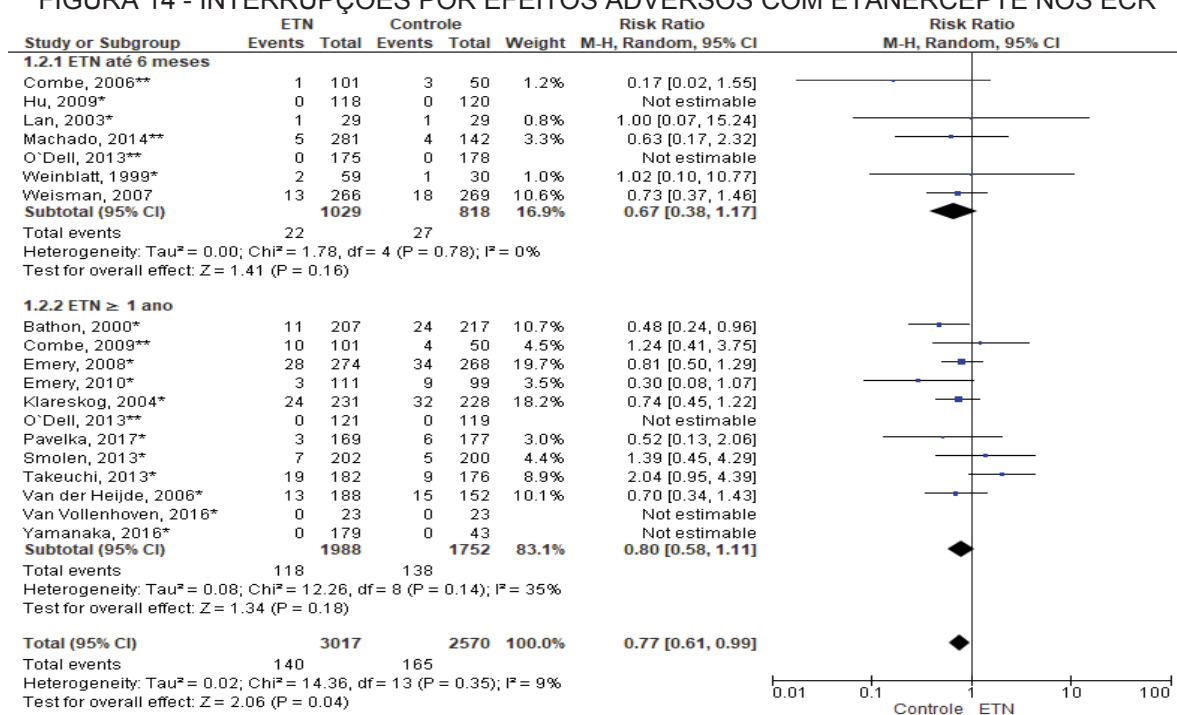
FONTE: O autor (2019).

A FIGURA 14 com interrupções por efeitos adversos para o medicamento etanercepte traz uma diferença significativa entre os grupos avaliados favorecendo o medicamento, pois o  $RR = 0,77$  aponta para um maior risco de interrupção no grupo controle quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,61 – 0,99), no entanto o prisma quase toca a linha da nulidade e nenhum dos dois subgrupos apresentam resultado significativo. Neste caso, não há diferença na ocorrência de efeitos adversos conforme o tempo de utilização do medicamento. Além disso, este gráfico possibilita verificar a importância da análise por subgrupos uma vez que não há diferença significativa entre os grupos experimental e controle, mas o resultado geral é significativo.

O fato de ocorrer mais descontinuações por efeitos adversos no grupo controle pode estar relacionado com a associação de MMCDs ao placebo.

O  $I^2$  global foi baixo (9%), no entanto o subgrupo ETN  $\geq 1$  ano apresentou uma heterogeneidade de 35% em decorrência do artigo (Takeuchi, T. *et al.*, 2013), pois com a análise de sensibilidade sua retirada levaria a heterogeneidade a zero e não apresentaria mudança nos resultados finais obtidos, apesar de aumentar a distância entre o prisma e a linha da nulidade RR = 0,71 (IC 95%: 0,56 – 0,89).

FIGURA 14 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM ETANERCEPTE NOS ECR

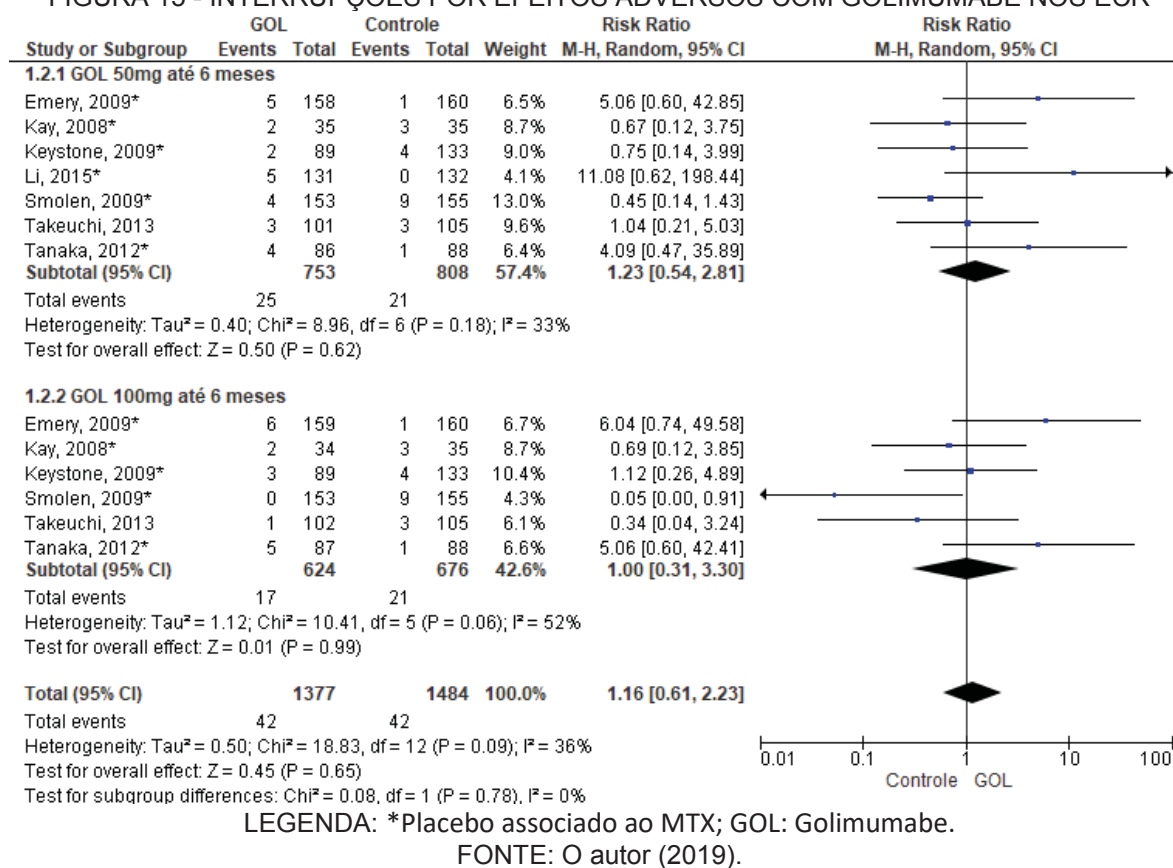


LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; \*\*Placebo associado a outro MMCDs; ETN: Etanercepte.

FONTE: O autor (2019).

Nas descontinuações motivadas por efeitos adversos com o medicamento Golimumabe (FIGURA 15) não houve diferença significativa entre os grupos avaliados, portanto o risco de descontinuar o tratamento por efeitos adversos são iguais tanto para o grupo controle quanto para o experimental (RR = 1,16 - IC 95%: 0,61 – 2,26), bem como, um  $I^2$  global moderado (36%). Também não houve resultado significativo para os dois subgrupos, indicando que não há aumento de descontinuações por reações adversas com o aumento da dose de GOL. Na análise de sensibilidade não foi verificada nenhuma modificação nos resultados finais obtidos.

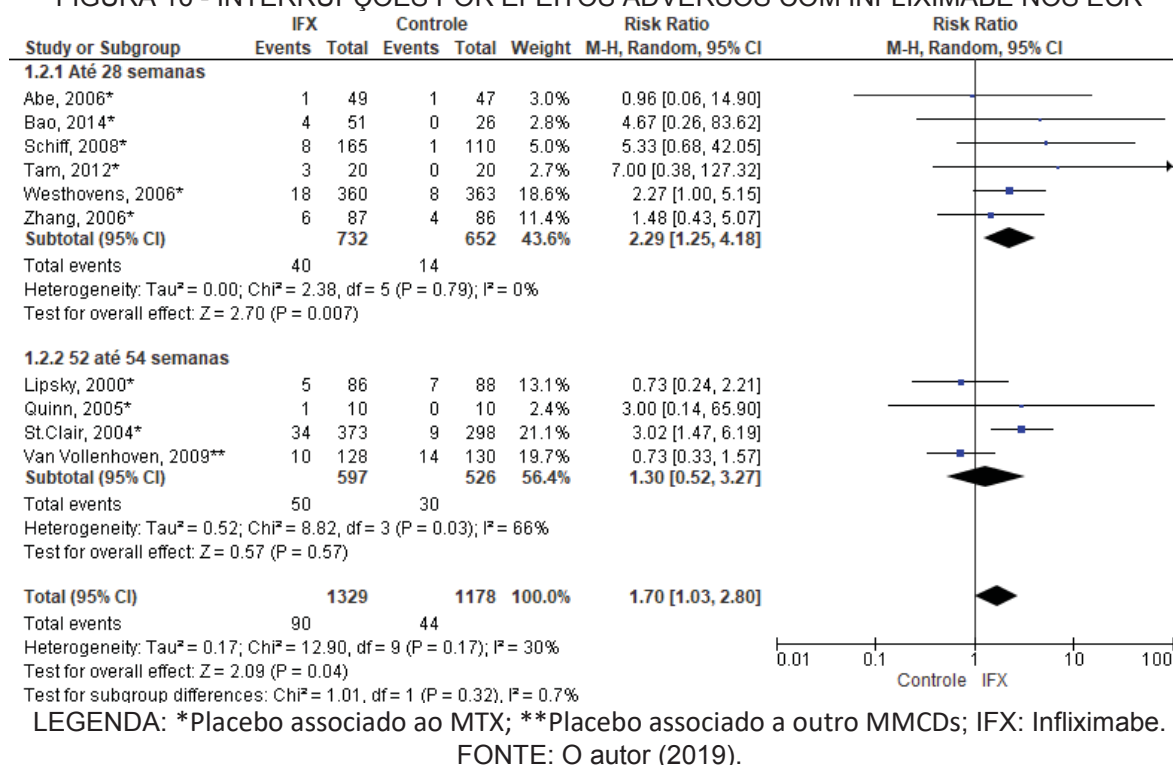
FIGURA 15 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM GOLIMUMABE NOS ECR



Nas interrupções por efeitos adversos para o Infliximabe houve diferença significativa entre os grupos avaliados favorecendo o placebo, pois o  $RR = 1,70$  aponta para um maior risco de interrupção no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle (IC 95%: 1,03 – 2,80), no entanto o resultado ficou muito próximo da linha da nulidade. A heterogeneidade total foi moderada (30%) e na análise de sensibilidade não houve modificação nos resultados finais obtidos (FIGURA 16).

O subgrupo IFX até 28 semanas apresentou resultado significativo  $RR = 2,29$  (IC 95%: 1,25 – 4,18). O mesmo não ocorreu no subgrupo de IFX de 52 até 54 semanas  $RR = 1,30$  (IC 95%: 0,52 – 3,27), indicando maior risco de interrupção do tratamento nos primeiros seis meses. Este resultado pode estar relacionado à administração endovenosa deste medicamento, podendo ocasionar reações infusionais, além das demais reações em potencial (Kirkham, 2019).

FIGURA 16 - INTERRUPÇÕES POR EFEITOS ADVERSOS COM INFILIXIMABE NOS ECR



Nas descontinuações por efeitos adversos o esperado seria um maior número de eventos no grupo intervenção, pois os anti-TNF estão relacionados a muitas reações adversas, incluindo reações graves (Kirkham, 2019). Contudo, quando comparado ETN e GOL ao controle, não houve diferenças significativas para este desfecho.

Os efeitos adversos mais comuns incluem reações no local da injeção ou da infusão; neutropenia e outras citopenias; infecções graves comuns e oportunistas; reativação da hepatite B; fenômenos auto-imunes, incluindo vasculite cutânea, síndromes lúpicas induzidas por drogas e distúrbios desmielinizantes; e hepatotoxicidade (Askling *et al.*, 2009; Dixon *et al.*, 2010; Lopez-Olivo *et al.*, 2012). Dentre as reações adversas graves, o uso de inibidores do TNF está associado a um aumento estatisticamente significativo na ocorrência de infecções (20%), infecções graves (40%) e tuberculose (250%) (Minozzi *et al.*, 2016).

Comparações indiretas de resultados de estudos randomizados em uma meta-análise de 2011 sugeriram que pacientes recebendo ETN, ADA ou GOL tiveram taxas estatisticamente menores de retirada dos estudos devido a efeitos

adversos quando comparados ao IFX (OR 1,72; IC 95% 1,02-2,91; OR 2,00; IC 95% 1,17-3,49 e OR 1,62; IC 95% 0,79-3,34) (Singh *et al.*, 2011).

Alguns estudos já identificaram o ETN como o medicamento menos provável de ocasionar interrupções de tratamento, relacionados a eventos adversos. Segundo (Desai *et al.*, 2012) os medicamentos CZP e IFX tiveram mais, enquanto o ETN teve menos, descontinuações devido a eventos adversos do que a maioria das outras drogas. Este achado também foi verificado quando comparado aos medicamentos ADA, IFX e Anakinra (Singh *et al.*, 2009).

A meta-análise publicada por (Michaud *et al.*, 2014) comparando a segurança entre os anti-TNF sugeriu um risco maior de infecção grave associada ao adalimumabe, certolizumabe pegol e infliximabe, o que pareceu contribuir para taxas mais altas de interrupção, enquanto o uso de etanercepte mostrou uma menor taxa de descontinuação do tratamento.

Estes dados podem ser verificados nas taxas de descontinuações por efeitos adversos encontradas na presente revisão sistemática: ADA (6,83%), IFX (6,77%), CZP (5,1%), ETN (4,64%) e GOL (3,05%) e podem ajudar a orientar a tomada de decisão clínica comparativa no tratamento da artrite reumatoide, pois sugere que o ETN, dentre os medicamentos anti-TNF, pode ocasionar menos interrupções relacionadas a efeitos adversos.

Para o medicamento ADA a meta-análise demonstrou diferença na ocorrência de interrupções ocasionadas por reações adversas de acordo com a concentração utilizada. Este resultado indica que a redução da dose de adalimumabe pode amenizar a ocorrência de reação adversa e, portanto, reduzir o risco de interrupção do tratamento.

O ensaio clínico randomizado aberto chamado DRESS, de ETN e ADA em pacientes estáveis com baixa atividade da doença, mostrou que a redução da dose de adalimumabe ou etanercepte não foi inferior ao tratamento usual, apresentando taxas semelhantes de exacerbação da doença entre o grupo que continuou com a dose usual (10%) e o grupo que reduziu a dose destes medicamentos (12%) (Van Herwaarden *et al.*, 2015). Estes achados podem contribuir com a recomendação da EULAR (2016), na qual considera evidencia 2B a redução de 50% da dose dos



MMCDb ou aumento do intervalo entre as doses, para pacientes com baixa atividade da doença, obtendo resultados semelhantes com a continuidade da dose completa (Nam *et al.*, 2017).

Na análise da meta-regressão não houve efeito significativo ( $p < 0,05$ ) do tempo sobre as descontinuações por efeitos adversos para os medicamentos ADA, CZP, ETN e IFX. Entretanto, houve efeito significativo para o GOL, sugerindo que os pacientes em uso de GOL tendem a interromper o tratamento ao longo do tempo em caso de ocorrência de efeitos adversos (QUADRO 7).

QUADRO 7 - RESULTADO DA META-REGRESSÃO PARA DESCONTINUAÇÃO POR REAÇÕES ADVERSAS EM FUNÇÃO DO TEMPO (EM SEMANAS)

Medicamento	Tempo (Semanas)	Valor P
ADA	24	0,994
CZP	22	0,386
ETN	52	0,878
GOL	14	<b>&lt; 0,05</b>
IFX	54	0,299

FONTE: O autor (2019).

Na análise da meta-regressão em função da variável dose para o medicamento ADA (20 e 40mg) e GOL (50 e 100mg) não houve efeito significativo para o para as descontinuações ocasionadas por efeitos adversos ( $p = 0,87$ ) e ( $p = 0,96$ ) respectivamente.

### 5.1.3 Descontinuações por falta de efetividade

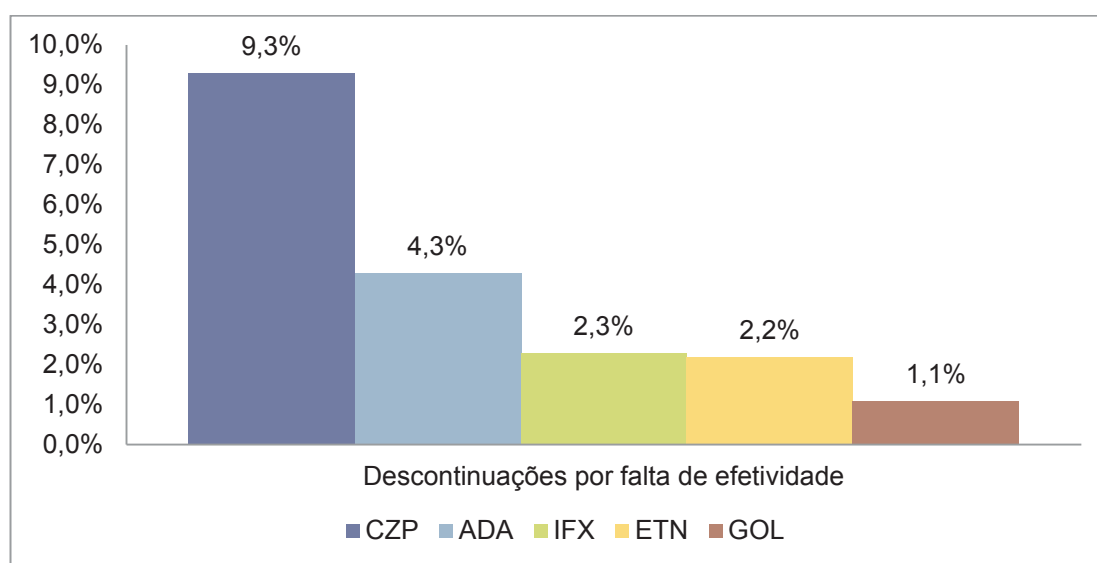
Estudos de eficácia e segurança sobre os MMCDb auxiliam a construção de diretrizes sobre o tratamento da AR. Neste contexto, a avaliação das taxas de descontinuações dos anti-TNF tem relevância clínica e econômica, por gerar informações baseadas em evidências e, assim, auxiliar na decisão sobre o biológico mais adequado.

No estudo observacional CORRONA cerca de um terço dos pacientes nos Estados Unidos descontinuaram a terapia para AR com MMCDb em 12 meses e quase metade em 24 meses, mais comumente devido a perda de eficácia, sendo

esta a principal razão de descontinuação encontrada neste estudo (35,8%) (Strand *et al.*, 2017).

O medicamento certolizumabe pegol apresentou maior taxa de interrupções de tratamento (9,3%) motivada pela falta de eficácia em relação aos demais medicamentos (FIGURA 17).

FIGURA 17 - TAXA DE DESCONTINUAÇÃO POR FALTA DE EFETIVIDADE POR MEDICAMENTO

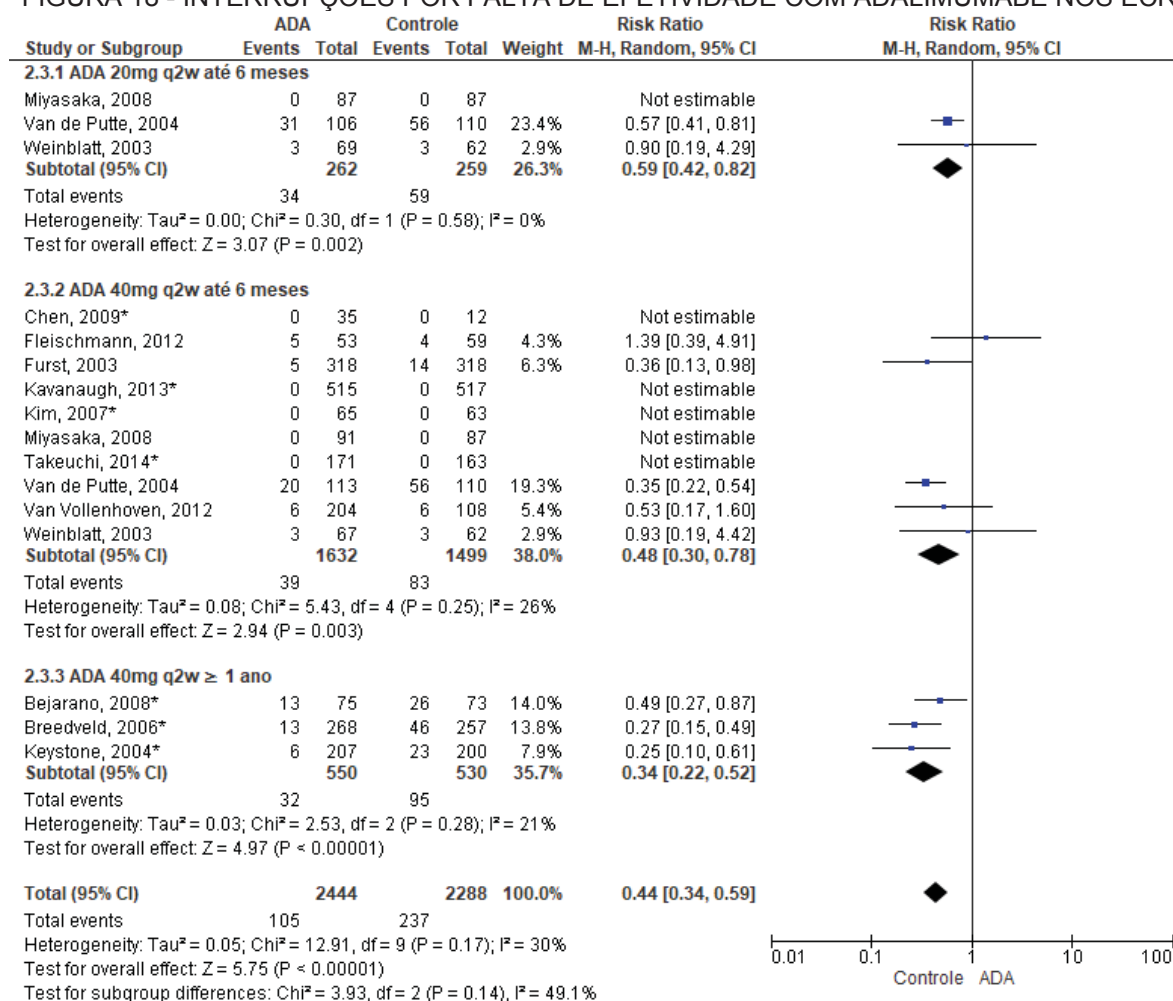


FONTE: O autor (2019).

Nas interrupções por falta de eficácia com Adalimumabe (FIGURA 18) houve diferença significativa entre os grupos avaliados favorecendo o medicamento, pois o evento de descontinuações foi maior no grupo controle e o RR = 0,44 aponta para um risco maior de interrupção no grupo controle quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,34 – 0,59), bem como, uma heterogeneidade ( $I^2$ ) global moderada (30%). Na análise de sensibilidade não foi verificada nenhuma modificação nos resultados finais obtidos.

Em relação aos subgrupos todos foram significativos até o subgrupo ADA 20mg q2w até 6 meses, o que poderia sugerir que a redução na dose do adalimumabe, além de reduzir interrupções ocasionadas por reações adversas, também pode não causar descontinuações por falta de eficácia no tratamento da AR.

FIGURA 18 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM ADALIMUMABE NOS ECR

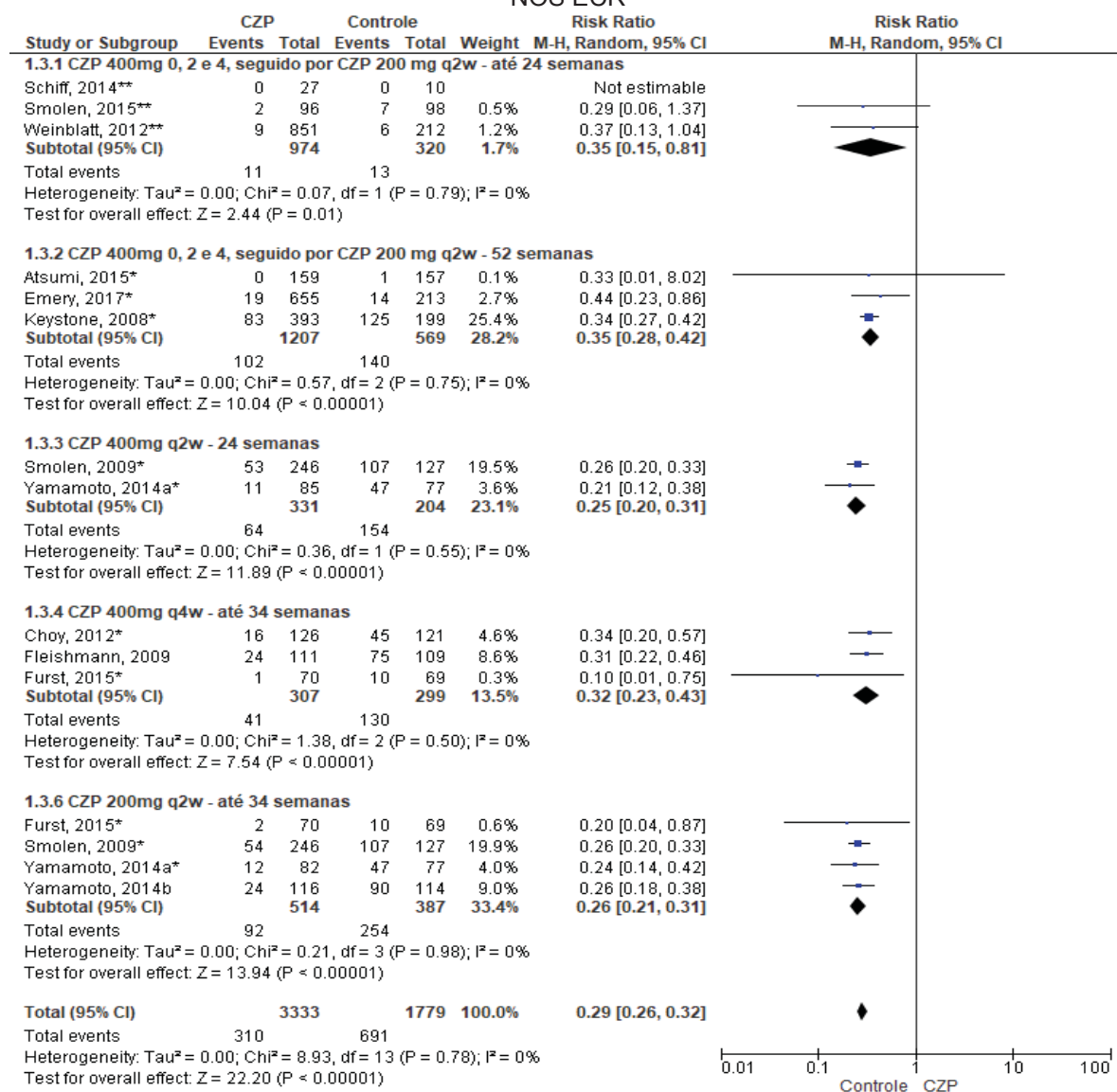


LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; q2w: a cada 2 semanas; ADA: Adalimumabe.

FONTE: O autor (2019).

Houve diferença significativa entre os grupos avaliados nas interrupções do certolizumabe por falta de eficácia, favorecendo o medicamento e o  $RR = 0,29$  aponta para um maior risco de interrupção no grupo controle quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,26 – 0,32). O resultado foi significativo, também, para todos os subgrupos analisados. A heterogeneidade ( $I^2$ ) global foi nula (0%), indicando pouca diferença entre os estudos incluídos e na análise de sensibilidade não houve modificação nos resultados finais obtidos (FIGURA 19).

FIGURA 19 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM CERTOLIZUMABE PEGOL NOS ECR

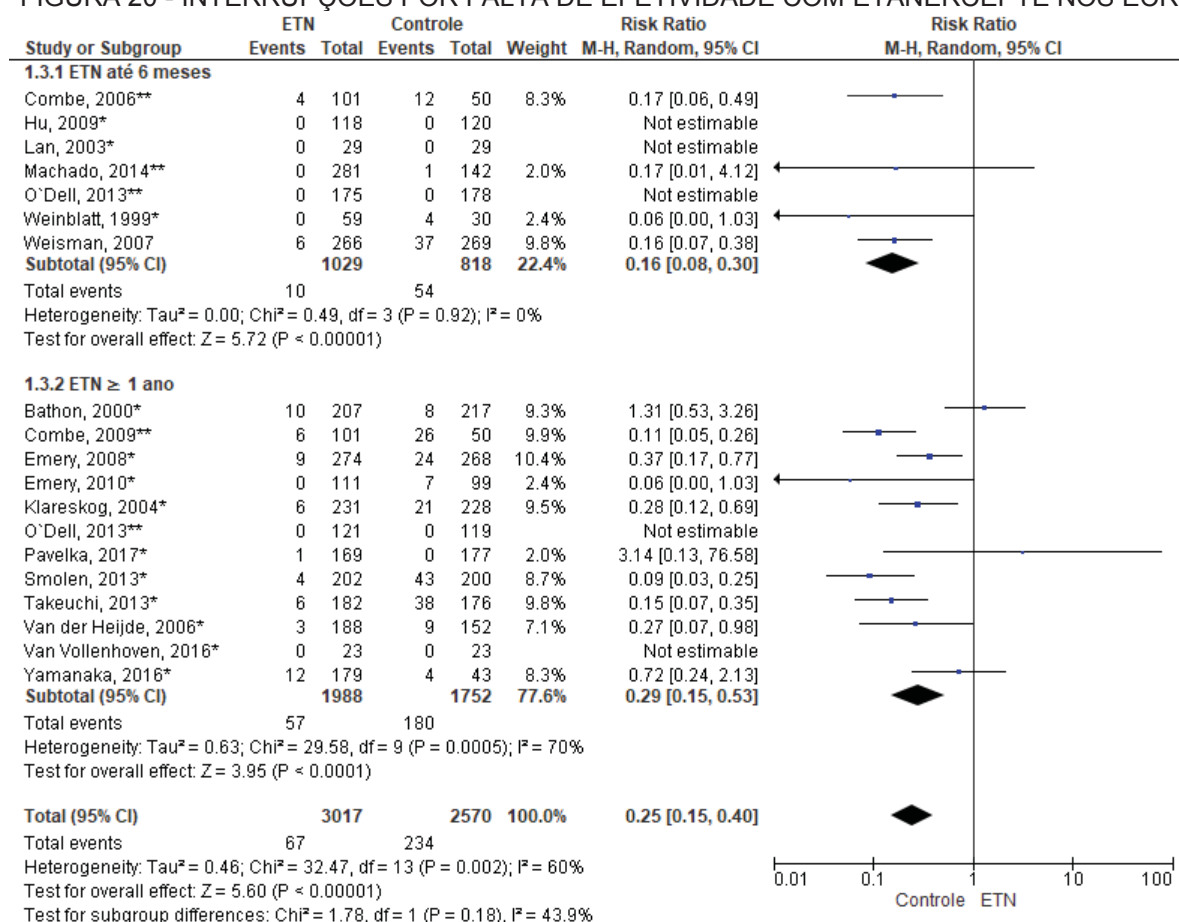


LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; \*\*Placebo associado a outro MMCDs; CZP: Certolizumabe pegol; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas.

FONTE: O autor (2019).

Para as interrupções por falta de eficácia para o medicamento Etanercepte (FIGURA 20), há uma diferença significativa entre os grupos avaliados favorecendo o medicamento, pois o evento de descontinuações foi maior no grupo placebo e o  $RR = 0,25$  aponta para um maior risco de interrupção no grupo controle quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,15 – 0,40), bem como, uma heterogeneidade global alta (60%) devido a heterogeneidade, também alta (70%) do subgrupo com o tempo  $\geq 1$  ano, no entanto, na análise de sensibilidade não houve modificação nos resultados finais obtidos.

FIGURA 20 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM ETANERCEPTE NOS ECR

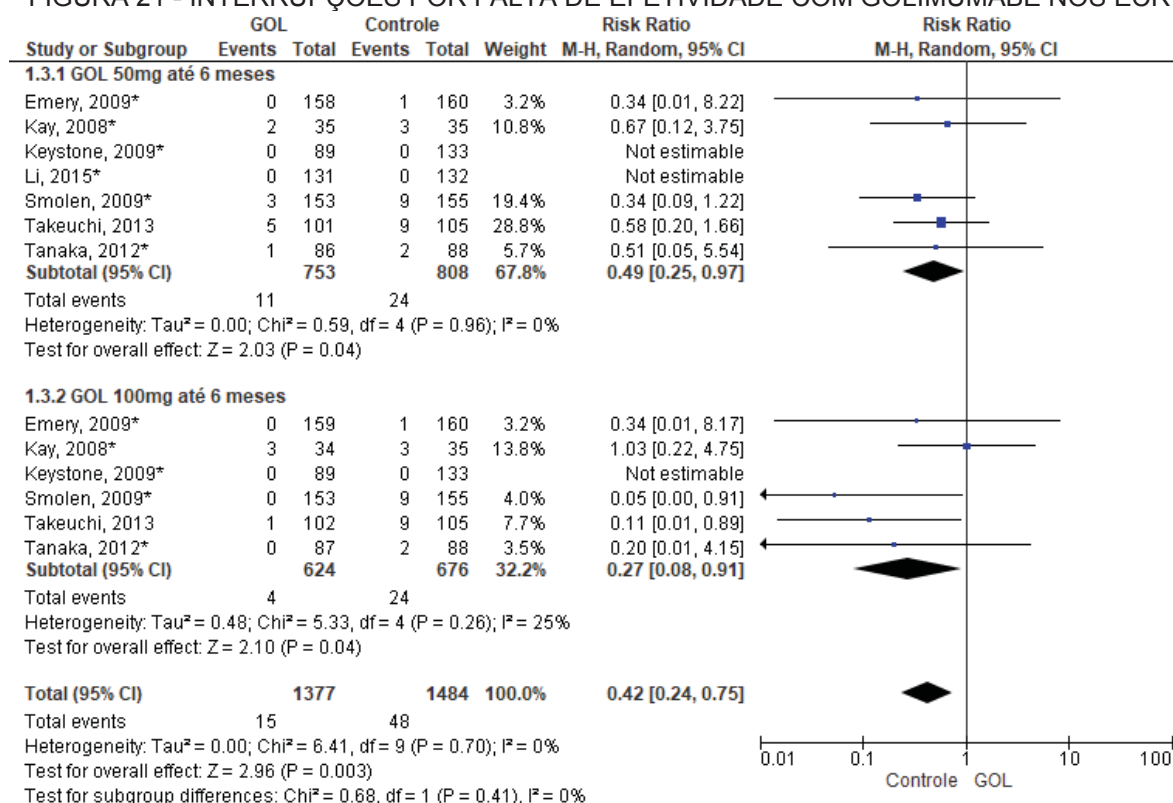


LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; \*\*Placebo associado a outro MMCDs; ETN: Etanercepte.

FONTE: O autor (2019).

A FIGURA 21 apresenta uma diferença significativa entre os grupos avaliados por interrupções devido à falta de efetividade terapêutica com o medicamento Golimumabe, favorecendo o medicamento, pois o  $RR = 0,42$  aponta para um maior risco de interrupção no grupo controle quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,24 – 0,75), bem como, uma heterogeneidade global igual a zero. Os subgrupos GOL 50mg e GOL 100mg apresentaram, respectivamente, o risco relativo de 0,49 (IC 95%: 0,25 – 0,97) e 0,27 (IC 95%: 0,08 – 0,91). Na análise de sensibilidade não houve modificação nos resultados finais obtidos.

FIGURA 21 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM GOLIMUMABE NOS ECR

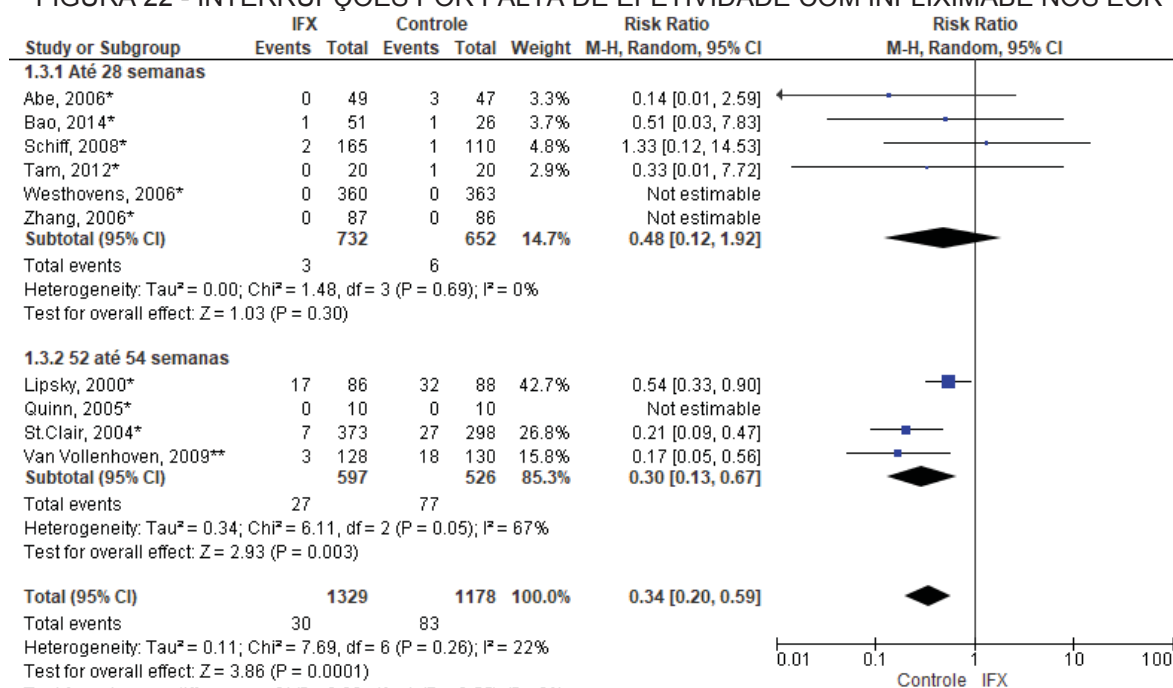


LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; GOL: Golimumabe.

FONTE: O autor (2019).

Para as interrupções por falta de eficácia para o medicamento Infliximabe, a FIGURA 22 traz uma diferença significativa entre os grupos avaliados favorecendo o medicamento. O evento de descontinuações foi maior no grupo placebo e o  $RR = 0,34$  aponta para um maior risco de interrupção no grupo placebo quando comparado ao grupo intervenção (IC 95%: 0,20 – 0,59). Além disso, apresentou uma heterogeneidade moderada (22%) e não houve modificação nos resultados finais obtidos na análise de sensibilidade.

FIGURA 22 - INTERRUPÇÕES POR FALTA DE EFETIVIDADE COM INFLIXIMABE NOS ECR



LEGENDA: \*Placebo associado ao MTX; \*\*Placebo associado a outro MMCDs; IFX: Infliximabe.

FONTE: O autor (2019).

Todos os anti-TNF avaliados, quando comparados ao controle, apresentaram menores taxas de descontinuação por falta de efetividade, estando, este achado em consonância com os ensaios clínicos realizados para garantir a superioridade destes medicamentos em relação ao placebo no tratamento da AR. No entanto, a literatura indica que os MMCD biológicos são similarmemente eficazes (Devine *et al.*, 2011; Brasil, 2017; Nam *et al.*, 2017).

O PCDT, a EULAR e o ACR recomendam o início de um MMCDb (anti-TNF ou não anti-TNF) ou Tofacitinibe associado a um MMCDs convencional após falha com dois esquemas diferentes de MMCDs convencional na primeira etapa e atividade da doença moderada ou alta (Singh *et al.*, 2016; Brasil, 2017; Nam *et al.*, 2017). Desta forma, a escolha do biológico deve considerar a atividade e a gravidade da doença, as características do paciente, as contraindicações, as comorbidades associadas, os tratamentos prévios e os tratamentos concomitantes, além da avaliação sobre a capacidade do paciente para administração de medicamentos subcutâneos, com exceção do infliximabe que é administrado pela via endovenosa (Brasil. *et al.*, 2012; Brasil, 2017). No âmbito do SUS, a escolha do tratamento de segunda linha deve considerar, além da avaliação individualizada do

paciente, o tratamento com melhor resultado de custo-minimização (Brasil, 2017). A partir disso, os achados desta RS podem complementar os critérios já estabelecidos na escolha da melhor terapia para a AR.

Na análise da meta-regressão não houve efeito significativo ( $p < 0,05$ ) do tempo sobre as descontinuações por falta de eficácia (QUADRO 8), sugerindo que o risco de descontinuar o uso do medicamento nesta condição não aumenta ao longo do tratamento.

QUADRO 8 - RESULTADO DA META-REGRESSÃO PARA DESCONTINUAÇÃO POR FALTA DE EFETIVIDADE EM FUNÇÃO DO TEMPO (EM SEMANAS)

Medicamento	Tempo (Semanas)	Valor P
ADA	24	0,050
CZP	22	0,053
ETN	52	0,193
GOL	14	0,785
IFX	54	0,947

FONTE: O autor (2019).

Em relação às descontinuações por falta de eficácia, todos os subgrupos de ADA foram significativos até o subgrupo ADA 20mg q2w até 6 meses, o que poderia sugerir que a redução na dose do adalimumabe, além de reduzir interrupções ocasionadas por reações adversas, também pode não causar descontinuações por falta de eficácia no tratamento da AR. No entanto, na análise da meta-regressão em função da variável dose para o medicamento ADA (20 e 40mg) e GOL (50 e 100mg) não houve efeito significativo para as descontinuações por falta de eficácia ( $p = 0,051$ ) e ( $p = 0,48$ ), respectivamente.

#### 5.1.4 Avaliação do risco de viés

Com relação ao critério de Jadad, a maior parte dos estudos atingiu pontuação entre 3 e 4, por não descrever os métodos de randomização ou cegamento (QUADRO 9).



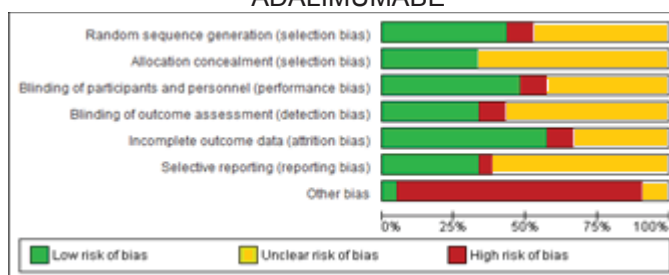
QUADRO 9 – RESULTADO DA ESCALA DE JADAD PARA CADA MEDICAMENTO

Medicamento	Média ± SD
ADA	3,9 ± 1,1
CZP	4,2 ± 0,9
ETN	3,6 ± 1,0
GOL	3,9 ± 0,6
IFX	3,3 ± 0,7

FONTE: O autor (2019).

Para o medicamento ADA o risco de viés da Cochrane (FIGURA 23) apresentou resultado moderado no risco de viés por cegamento dos pacientes e dos desfechos e alto risco de viés para outras causas em virtude do financiamento por indústrias farmacêuticas.

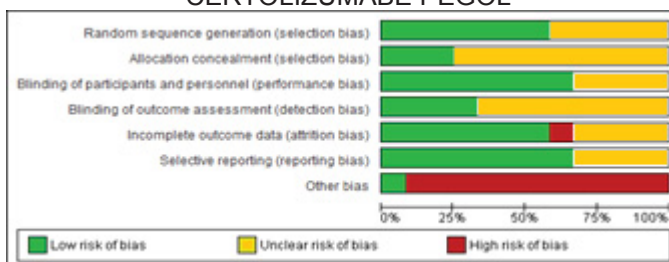
FIGURA 23 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM ADALIMUMABE



FONTE: O autor (2019).

No risco de viés da Cochrane, para o medicamento CZP (FIGURA 24), a maior parte dos estudos atingiu baixo risco de viés na randomização e no cegamento dos pacientes, contudo, a maioria teve alto risco de viés para outras causas em virtude do financiamento por indústrias farmacêuticas.

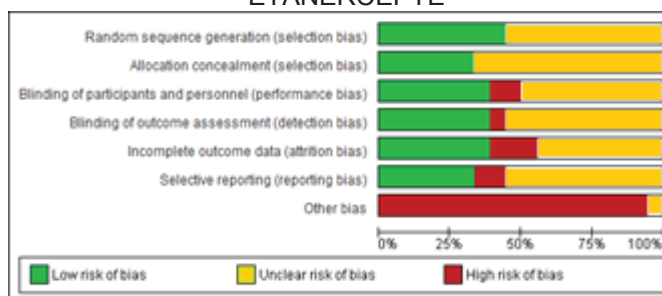
FIGURA 24 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM CERTOLIZUMABE PEGOL



FONTE: O autor (2019).

Com relação ao risco de viés da Cochrane (FIGURA 25) a maior parte dos artigos para o medicamento ETN atingiu moderado risco de viés no cegamento dos pacientes e dos desfechos, contudo, praticamente todos tiveram alto risco de viés para outras causas em virtude do financiamento por indústrias farmacêuticas.

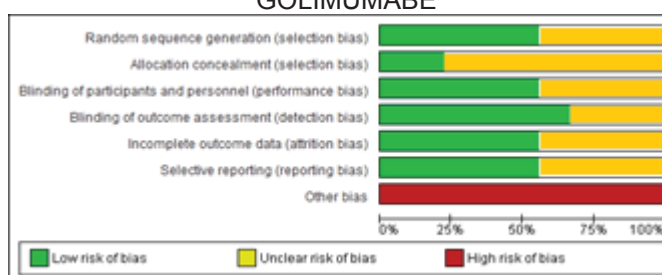
FIGURA 25 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM ETANERCEPTE



FONTE: O autor (2019).

Para o medicamento GOL, no risco de viés da Cochrane (FIGURA 26), a maior parte dos estudos atingiu mais de 50% de baixo risco de viés no cegamento dos pacientes e dos desfechos, contudo, todos tiveram alto risco de viés para outras causas em virtude do financiamento por indústrias farmacêuticas.

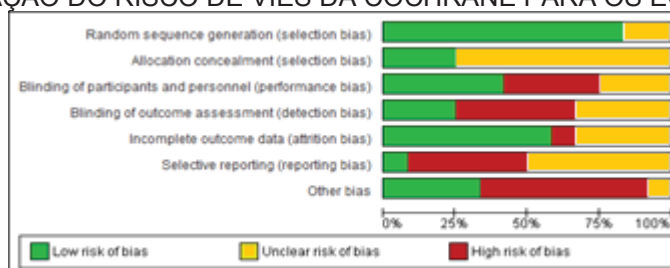
FIGURA 26 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM GOLIMUMABE



FONTE: O autor (2019).

O risco de viés da Cochrane (FIGURA 27) para o medicamento IFX apresentou baixo risco de viés na randomização, moderado a alto risco no cegamento dos pacientes e dos desfechos e mais de 50% de alto risco para outras causas em virtude do financiamento por indústrias farmacêuticas.

FIGURA 27 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ECR COM INFLIXIMABE



FONTE: O autor (2019).

## 5.2 Long term extension

Na fase de *Long term extension* (LTE), em geral, não há cegamento e grupo comparador, pois todos os pacientes recebem o tratamento experimental após este ser considerado superior ao grupo controle. Devido à variabilidade em relação ao tempo, à posologia e a presença de grupo comparador não foi possível avaliar quantitativamente (meta-análise) os dados coletados dos estudos de extensão de ensaio clínico.

Quanto ao perfil dos pacientes para o medicamento ADA, descritos na TABELA 6 do APÊNDICE 3, a média de idade foi de 52,6 anos, com maioria de mulheres (78%) e o tempo de doença variou de 1 a 12 anos. O tempo dos estudos variou entre 1 e 10 anos, sendo a maioria multicêntrico, com predomínio de locais na América do Norte. Dos 5316 pacientes totais, analisados nestas LTE, 38,62% descontinuaram o tratamento farmacológico ao longo do seguimento, sendo 13,1% por reações adversas, 6,8% por falta de eficácia e os demais por outros motivos.

Os dados para o certolizumabe pegol estão descritos na TABELA 7 do APÊNDICE 3. Quanto ao perfil dos pacientes, a faixa etária apresentou média de 54,2 anos, com maioria (77,9%) do gênero feminino e média de 6,9 anos de doença. O tempo dos estudos variou entre 12 e 256 semanas, a maioria foi multicêntrico e apresentaram características variáveis em relação à posologia e presença de grupo comparador. Dos 3303 pacientes analisados, 28,37% descontinuaram o tratamento farmacológico ao longo do seguimento, sendo 11,8% por falta de eficácia, 5,6% por reações adversas e os demais por outros motivos.

Os pacientes incluídos nas LTE com o ETN (TABELA 8, APÊNDICE 3) apresentaram a média de idade de 52,2 anos, sendo 75% mulheres e com média do tempo de doença de 7,7 anos. O tempo dos estudos variou entre 1 e 7 anos, alguns foram multicêntrico e outros não trouxeram esta informação. Dos 2719 pacientes analisados, 25,34% descontinuaram o tratamento farmacológico ao longo do seguimento, sendo 7,0% por reações adversas, 5,6% por falta de eficácia e os demais por outros motivos.

Os pacientes incluídos nas LTE de ECR com GOL apresentaram média de idade de 51,2 anos, 83,1% do sexo feminino e 6,1 anos de doença, descritos no APÊNDICE 3 (TABELA 9). O tempo dos estudos variou entre 52 e 268 semanas e dos 2899 pacientes analisados, 27,0% descontinuaram o tratamento farmacológico ao longo do seguimento, sendo 11,7% por reações adversas, 6,1% por falta de eficácia e os demais por outros motivos.

O QUADRO 10 apresenta um resumo dos dados coletados nas *Long term extension* para os cinco inibidores do TNF. O total de descontinuações encontradas foram: ADA (38,6%), CZP (28,4%), GOL (27,0%), ETN (25,3%) e IFX (21,1%). No entanto, este achado não foi similar aos ECR devido à quantidade de estudos incluídos para o medicamento infliximabe, não refletindo, portanto, o perfil real já encontrado para este medicamento.

Os medicamentos CZP e ADA, possuem maior porcentagem de descontinuação por falta de eficácia nos estudos de LTE (11,8% e 6,8% respectivamente) e também nos ECR, fortalecendo este achado e tornando esta evidência mais robusta.

A terapia com inibidores do TNF é geralmente bem tolerada, apesar da ocorrência de reações adversas. Nas interrupções de tratamento motivadas por EA, os medicamentos ADA e GOL apresentaram maiores taxas, sendo 13,1% e 11,7%, respectivamente. Este achado, por avaliar os pacientes por um período de tempo maior, poderia refletir de forma mais precisa o perfil real de efeitos adversos apresentados pelos pacientes, pois para o GOL o tempo médio dos ECR foi de 14 semanas e não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado ao controle neste desfecho.

QUADRO 10 - RESUMO DE DADOS DAS *LONG TERM EXTENSION*

Medicamentos	Características				Descontinuações			
	Estudos	Idade Média ± SD (anos)	Feminino Média ± SD (%)	Tempo AR Média ± SD (anos)	Pacientes N	Total N (%)	Falta de eficácia N (%)	EA N (%)
<b>ADA</b>	9	52,8 ± 2,2	78,4 ± 1,3	3,3 ± 4,0	5316	2053 (38,6)	361 (6,8)	698 (13,1)
<b>CZP</b>	7	54,2 ± 2,4	77,9 ± 8,2	6,9 ± 2,7	3303	937 (28,4)	391 (11,8)	184 (5,6)
<b>ETN</b>	7	52,2 ± 3,7	75 ± 15,9	7,7 ± 5,0	2719	689 (25,3)	151 (5,6)	189 (7,0)
<b>GOL</b>	6	51,2 ± 0,7	83,1 ± 3,4	6,1 ± 2,2	2899	782 (27,0)	178 (6,1)	338 (11,7)
<b>IFX</b>	2	53	78	-	388	82 (21,1)	14 (3,6)	19 (4,9)

FONTE: O autor (2019).

### 5.3 Limitações

Esta revisão sistemática possui limitações. Primeiro, a maioria dos estudos utilizados incluiu pacientes com maior tempo de duração da doença, e os tempos são variáveis entre eles, o que pode comprometer a generalização. Em seguida, a validade externa dos ECR pode ser fraca por incluírem amostra populacional selecionada, utilizarem pacientes em estágios definidos da atividade da doença e normalmente terem pouca duração (para o medicamento GOL e duração média foi de 14 semanas apenas).

As meta-regressões apresentam a limitação de considerar a ocorrência do evento, no caso descontinuação, no tempo total de avaliação do estudo, como por exemplo: a descontinuação é considerada no mês 12 para estudos de 12 meses, mas pode ter ocorrido no primeiro dia ou em qualquer outro momento ao longo dos 12 meses. A única solução neste caso seria estudar os pacientes individualmente. Por isso em algumas situações há discrepância dos resultados, sendo que na meta-análise o resultado é significativo em tempos maiores, mas na meta-regressão essa relação não pode ser verificada.

## 6. CONCLUSÃO

A partir das meta-análises dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi possível identificar os motivos mais prevalentes de interrupção de tratamento com anti-TNF na AR, sendo eles, a falta de efetividade terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos. Além disso, esta RS possibilitou comparar as taxas de descontinuação total, por falta de efetividade e por evento adverso dos anti-TNF frente ao placebo, associado ou não ao MTX. Para as descontinuações totais houve diferença significativa para os medicamentos ADA, CZP e ETN, para as descontinuações por falta de eficácia para todos os medicamentos as descontinuações foram maiores no grupo controle e para as descontinuações por reações adversas, estas foram maiores no grupo tratamento com os medicamentos ADA, CZP e IFX. Não houve diferença estatisticamente significativa para o medicamento GOL e a descontinuação foi maior no grupo placebo quando comparado com o ETN, o que pode ser explicado pela associação do placebo com o MTX em grande parte dos grupos.

Os MMCDb apresentam importante papel no cenário de tratamento da AR, principalmente na falta de resposta clínica aos MMCDs. No entanto, o uso desses medicamentos envolve uma decisão baseada em benefícios e riscos relacionados ao uso dos imunobiológicos. Partindo desse pressuposto, os achados do presente trabalho sugerem que o ETN possui melhor perfil de segurança, efetividade e menor chance de interrupções da terapia, portanto poderia ser considerado como primeira escolha entre os anti-TNF para o tratamento de segunda linha da AR, bem como reduzir a dose de ADA poderia proporcionar menor descontinuação por ocorrência de efeitos adversos para pacientes com baixa atividade da doença.

## REFERÊNCIAS

ABE, T. et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 33, n. 1, p. 37-44, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16395748> >.

AHO, K. et al. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. **J Rheumatol**, v. 13, n. 5, p. 899-902, Oct 1986. ISSN 0315-162x.

ALETAHA, D. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 9, p. 1580-8, Sep 2010. ISSN 1468-2060 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699241> >.

ANQUETIL, F. et al. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies. **J Immunol**, v. 194, n. 8, p. 3664-74, Apr 15 2015. ISSN 0022-1767.

ANSAR AHMED, S.; DAUPHINEE, M. J.; TALAL, N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. **J Immunol**, v. 134, n. 1, p. 204-10, Jan 1985. ISSN 0022-1767.

AREND, W. P.; FIRESTEIN, G. S. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. **Nat Rev Rheumatol**, v. 8, n. 10, p. 573-86, Oct 2012. ISSN 1759-4790.

ASKLING, J. et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? **Arthritis Rheum**, v. 60, n. 11, p. 3180-9, Nov 2009. ISSN 0004-3591 (Print)  
0004-3591.

ASSOCIATION, A. C. O. T. A. R. 1958 REVISION of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 2, n. 1, p. 16-20, Feb 1959. ISSN 0004-3591.

ATSUMI, T. et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 75, n. 1, p. 75-83, 2016. Disponível em: <

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/323/CN-01134323/frame.html> >.

BAO, J. et al. Good response to infliximab in rheumatoid arthritis following failure of interleukin-1 receptor antagonist. **International journal of rheumatic diseases**, v. 19, n. 4, p. 370-376, 2014. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/827/CN-01153827/frame.html> >.

BATHON, J. M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. **The New England journal of medicine**, v. 343, n. 22, p. 1586-93, 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096165> >.

BEJARANO, V. et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 59, n. 10, p. 1467-74, 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18821658> >.

BINGHAM, C. O. et al. Maintenance of Clinical and Radiographic Benefit With Intravenous Golimumab Therapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: week-112 Efficacy and Safety Results of the Open-Label Long-Term Extension of a Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Arthritis care & research**, v. 67, n. 12, p. 1627-1636, 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/999/CN-01132999/frame.html> >.

BOHLER, C. et al. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 72, n. 2, p. 241-4, Feb 2013. ISSN 0003-4967.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide**. PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017. SAÚDE, M. D. DOU nº 246: 902 p. 2017.

BRASIL. et al. **Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatóide**. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). 19: 35 p. 2012.

BREEDVELD, F. C. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previo. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 1, p. 26-37, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385520> >.



BRENTANO, F. et al. The role of Toll-like receptor signalling in the pathogenesis of arthritis. **Cell Immunol**, v. 233, n. 2, p. 90-6, Feb 2005. ISSN 0008-8749.

BURMESTER, G. R. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 76, n. 5, p. 840-847, 2017. Disponível em: < <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/216/CN-01373216/frame.html> >.

CARVALHO, D. A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

CHEN, D.-Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. **Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi**, v. 108, n. 4, p. 310-9, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369178> >.

CHOI, H. K. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. **Lancet**, v. 359, n. 9313, p. 1173-7, Apr 6 2002. ISSN 0140-6736.

CHOY, E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 51, n. 5, p. 3–11, 2012.

CHOY, E. et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 51, n. 7, p. 1226-34, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344576> >.

COHEN, S. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial nonbiologic DMARD therapy. **UpToDate**, 2017.

COMBE, B. et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 7, p. 1146-52, 2009. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2689524&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

COMBE, B. et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, n. 10, p. 1357-62, 2006. Disponível em: <

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1798315&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

DEANE, K. D. et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 11, p. 3161-72, Nov 2010. ISSN 0004-3591.

DESAI, R. J. et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. **Ann Pharmacother**, v. 46, n. 11, p. 1491-505, Nov 2012. ISSN 1060-0280.

DEVINE, E. B.; ALFONSO-CRISTANCHO, R.; SULLIVAN, S. D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. **Pharmacotherapy**, v. 31, n. 1, p. 39-51, Jan 2011. ISSN 0277-0008.

DIXON, W. G. et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 6, p. 755-63, Jun 2010. ISSN 2151-464x.

EBRINGER, A.; WILSON, C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. **J Med Microbiol**, v. 49, n. 4, p. 305-11, Apr 2000. ISSN 0022-2615.

EMERY, P. et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. **Ann Rheum Dis**, v. 76, n. 1, p. 96-104, Jan 2017. ISSN 0003-4967.

EMERY, P. et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 3, p. 674-82, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187135> >.

EMERY, P. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. **Lancet**, v. 372, n. 9636, p. 375-82, 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635256> >.

EMERY, P. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-bli. **Arthritis and Rheumatism**, v. 60, n. 8, p. 2272-83, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644849> >.

EMERY, P. et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Golimumab in Methotrexate-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis: Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial. **Arthritis care & research**, v. 68, n. 6, p. 744-52, 2016. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/606/CN-01158606/frame.html> >.

EYRE, S. et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. **Nat Genet**, v. 44, n. 12, p. 1336-40, Dec 2012. ISSN 1061-4036.

FELDMANN, M.; MAINI, S. R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. **Immunol Rev**, v. 223, p. 7-19, Jun 2008. ISSN 0105-2896.

FIRESTEIN, G. S.; ALVARO-GRACIA, J. M.; MAKI, R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. **J Immunol**, v. 144, n. 9, p. 3347-53, May 1 1990. ISSN 0022-1767.

FLEISCHMANN, R. et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. **Arthritis and Rheumatism**, v. 64, n. 3, p. 617-29, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952978> >.

FLEISCHMANN, R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 390, n. 10093, p. 457-468, Jul 29 2017. ISSN 0140-6736.

FLEISCHMANN, R. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 6, p. 805-11, 2009. Disponível em: < <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-67449123606&partnerID=tZOtx3y1> >.

FULLER, R. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 5, p. 481-86, 2010.

FURST, D. E. et al. Final 10-year effectiveness and safety results from study DE020: adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to standard therapy. **Rheumatology (Oxford)**, v. 54, n. 12, p. 2188-97, Dec 2015. ISSN 1462-0324.

FURST, D. E. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). **The Journal of rheumatology**, v. 30, n. 12, p. 2563-71, 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14719195> >.

FURST, D. E. et al. Two dosing regimens of certolizumab pegol in patients with active rheumatoid arthritis. **Arthritis care & research**, v. 67, n. 2, p. 151-60, 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/384/CN-01048384/frame.html> >.

GABAY, C. et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double blind, controlled phase 4 trial. **The Lancet**, v. 381, p. 1541–50, March 18, 2013 2013. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0) >.

GEILER, J.; BUCH, M.; MCDERMOTT, M. F. Anti-TNF Treatment in Rheumatoid Arthritis. **Current pharmaceutical design**, v. 17, p. 3141–54, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864263> >.

GENOVESE, M. C. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 6, p. 1443-50, 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115173> >.

GOTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. **Bmj**, v. 316, n. 7134, p. 811-8, Mar 14 1998. ISSN 0959-8138.

GREENME. **Poliartrite simétrica na artrite reumatóide com acometimento metacarpofalângico e da articulação interfalângica proximal** 2018.

GREGERSEN, P. K.; SILVER, J.; WINCHESTER, R. J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 30, n. 11, p. 1205-13, Nov 1987. ISSN 0004-3591.

HELMICK, C. G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. **Arthritis Rheum**, v. 58, n. 1, p. 15-25, Jan 2008. ISSN 0004-3591.

HIGGINS, J. P. G., S. E. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **The Cochrane collaboration**, 2011. Disponível em: < <http://handbook-5-1.cochrane.org/> >.

HU, D. et al. A comparison study of a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. **Rheumatology International**, v. 29, n. 3, p. 297-303, 2009. Disponível em: < <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-57649228546&partnerID=tZOtx3y1> >.

HUI, A. Y. et al. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. **Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med**, v. 4, n. 1, p. 15-37, Jan-Feb 2012. ISSN 1939-005x.

JADAD, A. R. et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? **Elsevier**, v. 17, p. 1-12, 1996.

JAWAHEER, D. et al. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 10, p. 3087-94, Oct 2006. ISSN 0004-3591.

JOBANPUTRA, P. et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: A pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: Outcomes over 2 years. **BMJ Open**, v. 2, 2012. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/149/CN-00912149/frame.html> >.

KARLSON, E. W. et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. **Arthritis Rheum**, v. 42, n. 5, p. 910-7, May 1999. ISSN 0004-3591.

KAVANAUGH, A. et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 1, p. 64-71, 2013. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551224&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

KAY, J. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 4, p. 964-75, 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383539> >.

KEYSTONE, E. et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. **Journal of rheumatology**, v. 40, p. 1487-1497, 2013. Disponível em: <

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/345/CN-00916345/frame.html> >.

KEYSTONE, E. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 11, p. 3319-29, 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18975346> >.

KEYSTONE, E. et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 12, p. 2094-100, Dec 2014. ISSN 0003-4967.

KEYSTONE, E. C. et al. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. **The Journal of rheumatology**, v. 41, n. 1, p. 5-14, 2014. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/083/CN-00959083/frame.html> >.

KEYSTONE, E. C. et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. **The Journal of rheumatology**, v. 43, n. 2, p. 298-306, 2016. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/746/CN-01132746/frame.html> >.

KEYSTONE, E. C. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 6, p. 789-96, 2009. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2674549&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

KEYSTONE, E. C. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 5, p. 1400-11, 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146409> >.

KHUDER, S. A.; PESHIMAM, A. Z.; AGRAHARAM, S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. **Rev Environ Health**, v. 17, n. 4, p. 307-15, Oct-Dec 2002. ISSN 0048-7554.



KIM, H. Y. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. **APLAR Journal of Rheumatology**, v. 10, n. 1, p. 9-16, 2007. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/690/CN-00641690/frame.html> >.

KIRKHAM, B. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors\_ An overview of adverse effects. **UpToDate**, 2019. Disponível em: < <https://www.uptodate.com> >.

KIRWAN, J. R. B., M. Biological treatment in rheumatoid arthritis: when to stop? **The Lancet**, v. 383, January 25 2014.

KLARESKOG, L. et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, n. 12, p. 1578-84, 2006. Disponível em: < <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33751268255&partnerID=tZOtx3y1> >.

KLARESKOG, L. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 1, p. 38-46, Jan 2006. ISSN 0004-3591.

KLARESKOG, L. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. **Lancet**, v. 363, n. 9410, p. 675-81, 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001324> >.

KREMER, J. et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 4, p. 917-28, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131276> >.

KREMER, J. M. et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. **Arthritis and Rheumatism**, v. 48, n. 6, p. 1493-9, 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794815> >.

LAN, J.-L. et al. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Journal of the Formosan**

**Medical Association = Taiwan yi zhi**, v. 103, n. 8, p. 618-23, 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15340661> >.

LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 358, n. 9285, p. 903-11, Sep 15 2001. ISSN 0140-6736 (Print)  
0140-6736.

LI, Z. et al. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. **International journal of rheumatic diseases**, v. 19, n. 11, p. 1143-1156, 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/596/CN-01297596/frame.html> >.

LIPSKY, P. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. **New England journal of medicine**, v. 343, p. 1594-1602, 2000. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/722/CN-00424722/frame.html> >.

LOPEZ-OLIVO, M. A. et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. **Jama**, v. 308, n. 9, p. 898-908, Sep 5 2012. ISSN 0098-7484.

MACGREGOR, A. J. et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. **Arthritis Rheum**, v. 43, n. 1, p. 30-7, Jan 2000. ISSN 0004-3591.

MACHADO, D. A. et al. Two-year safety and efficacy experience in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis treated with etanercept and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in the Latin American region. **Open rheumatology journal**, v. 10, p. 13-25, 2016. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/376/CN-01137376/frame.html> >.

MACHADO, D. A. et al. Open-label observation of addition of etanercept versus a conventional disease-modifying antirheumatic drug in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the Latin American region. **Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases**, v. 20, n. 1, p. 25-33, 2014. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/713/CN-00959713/frame.html> >.

MAETZEL, A. et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. **Rheumatology (Oxford)**, v. 39, n. 9, p. 975-81, Sep 2000. ISSN 1462-0324.



MAINI, R. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. **Lancet**, v. 354, n. 9194, p. 1932-9, 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10622295> >.

MAINI, R. N. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 41, n. 9, p. 1552-63, Sep 1998. ISSN 0004-3591.

MAINI, R. N. et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 4, p. 1051-65, 2004. Disponível em: < <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-11144354315&partnerID=tZOtx3y1> >.

MANGONI, A. A. et al. Relapse rates after elective discontinuation of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and review of literature. **BMC Rheumatol**, v. 3, p. 10, 2019. ISSN 2520-1026 (Electronic)

2520-1026 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30886998> >.

MCINNES, I. B. S., G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY**, v. 7, n. 6, p. 429–442, June 2007.

MELO, T. P. D. **Estudo da interrupção de tratamentos com medicamentos biológicos não anti-TNF em artrite reumatóide**. 2015

MICHAUD, T. L. et al. The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis Update of 44 Trials. **The American Journal of Medicine**, v. 127, n. 12, p. 1208-1232, 2014/12/01/ 2014. ISSN 0002-9343. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934314004884> >.

MINOZZI, S. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. sup1, p. 11-34, 2016. ISSN 1474-0338 1744-764X.

MIYASAKA, N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. **Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association**, v.

18, n. 3, p. 252-62, 2008. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2668560&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 2, abr-jun 2015. Disponível em: < [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org) >.

MORELAND, L. W.; CANNELLA, A. General principles of management of rheumatoid arthritis in adults. 2019. Disponível em: < [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) >.

MORELAND, L. W. et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. **The Journal of rheumatology**, v. 33, n. 5, p. 854-61, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16541481> >.

MYASOEDOVA, E. et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. **J Rheumatol**, v. 38, n. 6, p. 983-9, Jun 2011. ISSN 0315-162x.

NAM, J. L. et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 76, n. 6, p. 1113-1136, Jun 2017. ISSN 1468-2060 (Electronic)

0003-4967 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28283512> >.

NAM, J. L. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 6, p. 976-86, Jun 2010. ISSN 1468-2060 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447957> >.

O'DELL, J. R.; IMBODEN, J. B.; MILLER, L. D. **Rheumatoid Arthritis. Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology**. JOHN B. IMBODEN, D. B. H., JOHN H. STONE. United States of America: The McGraw-Hill Companies. 3 2013.

O'MAHONY, R. et al. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 10, p. 1823-6, Oct 2010. ISSN 0003-4967.

O'DELL, J. R. et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. **The new england journal of medicine**, v. 369, 2013.

OKADA, Y. et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. **Nature**, v. 506, n. 7488, p. 376-81, Feb 20 2014. ISSN 0028-0836.

PAVELKA, K. et al. Maintenance of remission with combination etanercept-DMARD therapy versus DMARDS alone in active rheumatoid arthritis: results of an international treat-to-target study with a double-blind, placebo-controlled maintenance phase. **Journal of clinical rheumatology. Conference: 19th pan american league of associations for rheumatology congress. Panama**, v. 22, n. 3, p. 127-128, 2016. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/980/CN-01361980/frame.html> >.

PEDERSEN, M. et al. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. **J Rheumatol**, v. 33, n. 6, p. 1069-74, Jun 2006. ISSN 0315-162x.

PETTIT, A. R. et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. **Am J Pathol**, v. 159, n. 5, p. 1689-99, Nov 2001. ISSN 0002-9440.

QUINN, A. M. et al. Very Early Treatment With Infliximab in Addition to Methotrexate in Early, Poor-Prognosis Rheumatoid Arthritis Reduces Magnetic Resonance Imaging Evidence of Synovitis and Damage, With Sustained Benefit After Infliximab Withdrawal. **ARTHRITIS & RHEUMATISM**, v. 52, n. 1, p. 27–35, 1, January 2005.

RADNER, H. et al. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. CD008951, Jan 18 2012. ISSN 1469-493X (Electronic)

1361-6137 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258995> >.

RAFFEINER, B. et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 33, n. 1, p. 63-68, 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/487/CN-01090487/frame.html> >.

RAMIRO, S. et al. Discontinuation rates of biologics in patients with rheumatoid arthritis: are TNF inhibitors different from non TNF inhibitors? **RMD Open**, v. 1, 2015. Disponível em: < <http://rmdopen.bmj.com/content/1/1/e000155.abstract> >.

RANTAPAA-DAHLQVIST, S. What happens before the onset of rheumatoid arthritis? **Curr Opin Rheumatol**, v. 21, n. 3, p. 272-8, May 2009. ISSN 1040-8711.

RODRIGUES SENNA, É. D. B., A. L. P.; SILVA, E. O.; ET AL. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594–597, 2004.

ROSENGREN, S. et al. Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. **Ann Rheum Dis**, v. 64, n. 5, p. 708-14, May 2005. ISSN 0003-4967.

ROSENSTEIN, E. D. et al. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. **Inflammation**, v. 28, n. 6, p. 311-8, Dec 2004. ISSN 0360-3997.

RUBBERT-ROTH, A. et al. Rheumatoid Arthritis Treatment After Methotrexate: The Durability of Triple Therapy Versus Etanercept. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 10, p. 1467-1472, Oct 2017. ISSN 2151-464x.

SABHARWAL, U. K. et al. Activation of the classical pathway of complement by rheumatoid factors. Assessment by radioimmunoassay for C4. **Arthritis Rheum**, v. 25, n. 2, p. 161-7, Feb 1982. ISSN 0004-3591.

SALEEM, B. et al. Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 9, p. 1636-42, Sep 2010. ISSN 1468-2060 (Electronic). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421345> >.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos De Revisão Sistemática: Um Guia Para Síntese Criteriosa Da Evidência Científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007. ISSN 1413-3555.

SANDBERG, M. E. et al. Recent infections are associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. **Ann Rheum Dis**, v. 74, n. 5, p. 904-7, May 2015. ISSN 0003-4967.

SAÚDE, M. D. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. 2012.

SCHIFF, M. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, n. 8, p. 1096-103, 2008. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2564802/?tool=pmcentrez> >.

SCHIFF, M. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, n. 1, p. 86-94, 2014. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/039/CN-00961039/frame.html> >.

SCHIFF, M. H. et al. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: A phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 12, p. 2174-2177, 2014. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84922243078&doi=10.1136%2fannrheumdis-2014-205325&partnerID=40&md5=8b272678289b345d7102fed666594211> >.

SCHUR, P. H. Randomized clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. **UpToDate**, 2017.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. J. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 376, p. 1094–1108, September 25 2010. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4) >.

SHAH, A.; ST. CLAIR, E. W. Rheumatoid Arthritis. In: JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S., et al (Ed.). **Harrison's Principles of Internal Medicine**, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2018.

SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res**, v. 4 Suppl 3, p. S265-72, 2002. ISSN 1465-9905.

SINGH, J. A. et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. **Cmaj**, v. 181, n. 11, p. 787-96, Nov 24 2009. ISSN 0820-3946.

SINGH, J. A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 68, n. 1, p. 1-25, Jan 2016. ISSN 2151-4658 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545825> >.

SINGH, J. A. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. Cd008794, Feb 16 2011. ISSN 1361-6137.

SMOLEN, J. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 6, p. 797-804, 2009. Disponível em: <

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2674556&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

SMOLEN, J. S. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 370, p. 1861–1874, June 13 2007.

SMOLEN, J. S. et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. **Lancet**, v. 388, n. 10061, p. 2763-2774, Dec 03 2016. ISSN 0140-6736.

SMOLEN, J. S. et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 74, n. 5, p. 843-50, 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/052/CN-01071052/frame.html> >.

SMOLEN, J. S. et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. **Lancet (London, England)**, v. 383, n. 9914, p. 321-32, 2014. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/361/CN-00979361/frame.html> >.

SMOLEN, J. S. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors: Findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. **Arthritis research & therapy**, v. 17, n. 1, 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/280/CN-01068280/frame.html> >.

SMOLEN, J. S. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. **Lancet**, v. 374, n. 9685, p. 210-21, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560810> >.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 6, p. 964-75, Jun 2010. ISSN 1468-2060 (Electronic)

0003-4967 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20444750> >.

SMOLEN, J. S. et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid



arthritis(PRESERVE): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 381, March 16 2013.

SMOLEN, J. S. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients. **Arthritis research & therapy**, v. 17, n. 1, 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/482/CN-01129482/frame.html> >.

SOUTO, A.; MANEIRO, J. R.; GOMEZ-REINO, J. J. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. **Rheumatology (Oxford)**, v. 55, n. 3, p. 523-34, Mar 2016. ISSN 1462-0332 (Electronic)

1462-0324 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26490106> >.

ST.CLAIR, E. W. D. et al. Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis. **ARTHRITIS & RHEUMATISM**, v. 50, 2004.

STAHL, E. A. et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. **Nat Genet**, v. 42, n. 6, p. 508-14, Jun 2010. ISSN 1061-4036.

STASTNY, P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v. 298, n. 16, p. 869-71, Apr 20 1978. ISSN 0028-4793.

STRAND, V. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. **Arch Intern Med**, v. 159, n. 21, p. 2542-50, Nov 22 1999. ISSN 0003-9926.

STRAND, V. et al. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. **Rheumatol Ther**, v. 4, n. 2, p. 489-502, Dec 2017. ISSN 2198-6576 (Print)

2198-6576.

SULLIVAN, P. W. et al. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. **J Rheumatol**, v. 37, n. 3, p. 544-9, Mar 2010. ISSN 0315-162x.

SYMMONS, D. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. **Rheumatology (Oxford)**, v. 41, n. 7, p. 793-800, Jul 2002. ISSN 1462-0324.

TAKEUCHI, T. et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 we. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 9, p. 1488-95, 2013. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3756456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

TAKEUCHI, T. et al. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. **Modern Rheumatology**, v. 23, p. 623-633, 2013. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/520/CN-00919520/frame.html> >.

TAKEUCHI, T. et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, p. 536-43, 2014. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/703/CN-00982703/frame.html> >.

TAM, L.-S. et al. Infliximab is associated with improvement in arterial stiffness in patients with early rheumatoid arthritis -- a randomized trial. **The Journal of rheumatology**, v. 39, n. 12, p. 2267-75, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22984272> >.

TANAKA, Y. et al. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial. **Modern rheumatology**, v. 26, n. 4, p. 481-490, 2016. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/019/CN-01166019/frame.html> >.

TANAKA, Y. et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, n. 6, p. 817-24, 2012. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3372319&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.



TANAKA, Y. et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. **Modern rheumatology**, v. 24, n. 5, p. 725-33, 2014a. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/406/CN-01002406/frame.html> >.

\_\_\_\_\_. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. **Mod Rheumatol**, v. 24, n. 5, p. 734-43, Sep 2014b. ISSN 1439-7595.

TANAKA, Y. et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. **RMD Open**, v. 2, 2015.

TAYLOR, P. C. et al. Efficacy and safety of monotherapy with sirukumab compared with adalimumab monotherapy in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis (SIRROUND-H): a randomised, double-blind, parallel-group, multinational, 52-week, phase 3 study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 77, n. 5, p. 658-666, 2018. Disponível em: < <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/140/CN-01607140/frame.html> >.

TENGSTRAND, B. et al. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. **J Rheumatol**, v. 30, n. 11, p. 2338-43, Nov 2003. ISSN 0315-162x.

THOMPSON, S. G.; HIGGINS, J. P. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? **Stat Med**, v. 21, n. 11, p. 1559-73, Jun 15 2002. ISSN 0277-6715.

VAN DE PUTTE, L. B. A. et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 63, n. 5, p. 508-16, 2004. Disponível em: < <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-11144355274&origin=inward&txGid=f7aaca2b682e1a15f011158574ec0d53> >.

VAN DE PUTTE, L. B. A. et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 12, p. 1168-77, 2003. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

VAN DER HEIJDE, D. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 4, p. 1063-74, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572441> >.

VAN HERWAARDEN, N. et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. **BMJ : British Medical Journal**, v. 350, p. h1389, 2015. Disponível em: < <http://www.bmj.com/content/350/bmj.h1389.abstract> >.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. **Lancet**, v. 374, n. 9688, p. 459-66, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19665644> >.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. **The New England journal of medicine**, v. 367, n. 6, p. 508-19, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873531> >.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. **Lancet**, v. 379, n. 9827, p. 1712-20, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464340> >.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 75, n. 1, p. 52-58, 2016. Disponível em: < <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84954391216&doi=10.1136%2fannrheumdis-2014-205726&origin=inward&txGid=2efdcf77946ddd6d83864fa9c7de7662> >.

WEGNER, N. et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. **Immunol Rev**, v. 233, n. 1, p. 34-54, Jan 2010. ISSN 0105-2896.

WEINBLATT, M. E. et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 3, p. 381-9, 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22661646> >.

WEINBLATT, M. E. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 51, n. 12, p. 2204-14, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22923753> >.

WEINBLATT, M. E. et al. Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: Efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. **Arthritis research & therapy**, v. 17, n. 1, 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24577> >.

WEINBLATT, M. E. et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, n. 6, p. 753-9, 2006. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1798163&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

WEINBLATT, M. E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. **Arthritis and Rheumatism**, v. 48, n. 1, p. 35-45, 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528101> >.

WEINBLATT, M. E. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. **The New England journal of medicine**, v. 340, n. 4, p. 253-9, 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920948> >.

WEINBLATT, M. E. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 65, n. 1, p. 28-38, 2013. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3572583&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.

WEINBLATT, M. E. et al. Radiographic benefit and maintenance of clinical benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results up to 1 year of the phase 3, randomised, multicentre, double blind, placebo controlled GO-FURTHER trial. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 12, p. 2152-9, Dec 2014. ISSN 0003-4967.

WEISMAN, M. H. et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 46, n. 7, p. 1122-5, 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470434> >.

WESTHOVENS, R. et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 4, p. 1075-86, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572442> >.

WHO, W. H. O. Chronic rheumatic conditions. 2019. Disponível em: < <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> >.

WIENS, A. et al. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Adalimumab, Etanercept, and Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Pharmacotherapy**, v. 30, n. 4, p. 339–353, 2010.

WUCHERPFENNIG, K. W.; STROMINGER, J. L. Selective binding of self peptides to disease-associated major histocompatibility complex (MHC) molecules: a mechanism for MHC-linked susceptibility to human autoimmune diseases. **J Exp Med**, v. 181, n. 5, p. 1597-601, May 1 1995. ISSN 0022-1007.

YAMAMOTO, K. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. **Modern rheumatology**, v. 24, n. 4, p. 552-60, 2014b. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/962/CN-00994962/frame.html> >.

YAMAMOTO, K. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. **Mod Rheumatol**, v. 24, n. 5, p. 715-24, Sep 2014a. ISSN 1439-7595.

YAMANAKA, H. et al. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 53, n. 5, p. 904-13, 2014. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/965/CN-00988965/frame.html> >.

YAMANAKA, H. et al. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity-results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. **Modern rheumatology**, v. 26, n. 5, p. 651-661, 2016. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/078/CN-01369078/frame.html> >.

ZHANG, F. C. et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China. **APLAR Journal of Rheumatology**, v. 9, p. 127-130, 2006. Disponível em: <  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/946/CN-00612946/frame.html>>.

## APÊNDICE 1 - DESCRIÇÃO DAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA

### a) Medline (Pubmed - descritores MeSH)

("Arthritis, Rheumatoid") AND ("Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators" OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" OR "Abatacept" OR "BMS 188667" OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "LEA29Y" OR "nulojix" OR "Orencia" OR "BELATACEPT" OR "CTLA-4-Ig" OR "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" OR "CTLA4-Ig immunoconjugate" OR "CTLA4-Fc" OR "CTLA4-Ig" OR "Adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Febrile Inhibitor, IL1" OR "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" OR "IL-1 Inhibitor, Urine" OR "IL 1 Inhibitor, Urine" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "Antril" OR "Synergen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Synergen Brand" OR "Kineret" OR "Amgen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Amgen Brand" OR "Anakinra" OR "Certolizumab" OR "Cimzia" OR "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "TNTR-Fc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "Enbrel" OR "Wyeth brand of etanercept" OR "Immunex brand of etanercept" OR "etanercept" OR "Golimumab" OR "Simponi" OR "Infliximab" OR "monoclonal antibody cA2" OR "MAb cA2" OR "Remicade" OR "Schering-Plough brand of infliximab" OR "Schering brand of infliximab" OR "Centocor brand of infliximab" OR "Essex brand of infliximab" OR "Rituximab" OR "CD20 antibody, rituximab" OR "Mabthera" OR "Roche brand of rituximab" OR "Rituxan" OR "Hoffmann-La Roche brand of rituximab"

OR "IDEC brand of rituximab" OR "Genentech brand of rituximab" OR "IDEC-C2B8 antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "Tocilizumab" OR "monoclonal antibody, MRA" OR "atlizumab" OR "Actemra" OR "Chugai brand of tocilizumab") AND ("Withholding Treatment" OR "Treatment, Withholding" OR "Treatments, Withholding" OR "Withholding Treatments" OR "Cessation of Treatment" OR "Treatment Cessation" OR "Treatment Cessations" OR "Withdrawing Treatment" OR "Treatment, Withdrawing" OR "Treatments, Withdrawing" OR "Withdrawing Treatments" OR "Withdrawing Care" OR "Care, Withdrawing" OR "Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reaction, Adverse Drug" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Event, Adverse Drug" OR "Events, Adverse Drug" OR "Drug Toxicity" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Toxicity, Drug" OR "Safety Management" OR "Management, Safety" OR "Hazard Surveillance Program" OR "Hazard Surveillance Programs" OR "Program, Hazard Surveillance" OR "Programs, Hazard Surveillance" OR "Surveillance Program, Hazard" OR "Surveillance Programs, Hazard" OR "Hazard Management" OR "Management, Hazard" OR "Hazard Control" OR "Control, Hazard" OR "Hazard Controls"))

Busca em 16/06/2014 resultou em 1982 publicações.

Busca em 28/06/2017 resultou em 452 publicações.

Busca em 06/08/2018 resultou em 211 publicações.

#### b) Cochrane Library

**#1** "Arthritis, Rheumatoid" or "Rheumatoid Arthritis" (Word variations have been searched)



**#2** "Biological Therapy" or "Biological Therapies" or "Therapies, Biological" or "Therapy, Biological" or "Biologic Therapy" or "Biologic Therapies" or "Therapies, Biologic" or "Therapy, Biologic" or "Biotherapy" or "Biotherapies" or "Immunologic Factors" or "Immune Factors" or "Factors, Immune" or "Immunological Factors" or "Factors, Immunological" or "Factors, Immunologic" or "Immunomodulators" or "Biological Response Modifiers" or "Biomodulators" or "Modifiers, Biological Response" or "Response Modifiers, Biological" or "Abatacept" or "BMS 188667" or "BMS-188667" or "BMS224818" or "BMS-224818" or "LEA29Y" or "nulojix" or "Orencia" or "BELATACEPT" or "CTLA-4-Ig" or "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4-Fc" or "CTLA4-Ig" or "Adalimumab" or "D2E7 antibody" or "LU200134" or "Humira" or "Abbott brand of adalimumab" or "Urine-Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" or "Urine Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Febrile Inhibitor" or "Febrile Inhibitor, IL1" or "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" or "IL-1 Inhibitor, Urine" or "IL 1 Inhibitor, Urine" or "Urine IL-1 Inhibitor" or "IL-1Ra" or "Antril" or "Synergen Brand of Anakinra" or "Anakinra Synergen Brand" or "Kineret" or "Amgen Brand of Anakinra" or "Anakinra Amgen Brand" or "Anakinra" or "Certolizumab" or "Cimzia" or "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" or "CDP870" or "CDP 870" or "TNTR-Fc" or "TNT receptor fusion protein" or "TNR 001" or "TNR-001" or "TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "Enbrel" or "Wyeth brand of etanercept" or "Immunex brand of etanercept" or "etanercept" or "Golimumab" or "Simponi" or "Infliximab" or "monoclonal antibody cA2" or "MAb cA2" or "Remicade" or "Schering-Plough brand of infliximab" or "Schering brand of infliximab" or "Centocor brand of infliximab" or "Essex brand of infliximab" or "Rituximab" or "CD20 antibody, rituximab" or "Mabthera" or "Roche brand of rituximab" or "Rituxan" or "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" or "IDEC brand of rituximab" or "Genentech brand of rituximab" or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC-C2B8" or "Tocilizumab" or "monoclonal antibody, MRA" or "atlizumab" or "Actemra" or "Chugai brand of tocilizumab" (Word variations have been searched)



**#3** "Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or "Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing Treatment" or "Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, Treatment" or "Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or "Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or "Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance Programs, Hazard" or "Hazard Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls" (Word variations have been searched) "Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or "Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing Treatment" or "Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, Treatment" or "Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or "Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or

"Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance Programs, Hazard" or "Hazard Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls" (Word variations have been searched)

**#4** #1 and #2 and #3

Busca em 16/06/2014 resultou em 152 publicações.

Busca em 28/06/2017 resultou em 254 publicações.

Busca em 06/08/2018 resultou em 125 publicações.

c) Scopus

ALL(("Arthritis, Rheumatoid") AND ("Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators" OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" OR "Abatacept" OR "BMS 188667" OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "LEA29Y" OR "nulojix" OR "Orencia" OR "BELATACEPT" OR "CTLA-4-Ig" OR "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" OR "CTLA4-Ig immunoconjugate" OR "CTLA4-Fc" OR "CTLA4-Ig" OR "Adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Febrile Inhibitor, IL1" OR "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" OR "IL-1 Inhibitor, Urine" OR "IL 1 Inhibitor, Urine" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-

1Ra" OR "Antril" OR "Synergen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Synergen Brand" OR "Kineret" OR "Amgen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Amgen Brand" OR "Anakinra" OR "Certolizumab" OR "Cimzia" OR "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "TNTR-Fc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "Enbrel" OR "Wyeth brand of etanercept" OR "Immunex brand of etanercept" OR "etanercept" OR "Golimumab" OR "Simponi" OR "Infliximab" OR "monoclonal antibody cA2" OR "MAb cA2" OR "Remicade" OR "Schering-Plough brand of infliximab" OR "Schering brand of infliximab" OR "Centocor brand of infliximab" OR "Essex brand of infliximab" OR "Rituximab" OR "CD20 antibody, rituximab" OR "Mabthera" OR "Roche brand of rituximab" OR "Rituxan" OR "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" OR "IDEC brand of rituximab" OR "Genentech brand of rituximab" OR "IDEC-C2B8 antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "Tocilizumab" OR "monoclonal antibody, MRA" OR "atlizumab" OR "Actemra" OR "Chugai brand of tocilizumab")) AND ("Withholding Treatment" OR "Treatment, Withholding" OR "Treatments, Withholding" OR "Withholding Treatments" OR "Cessation of Treatment" OR "Treatment Cessation" OR "Treatment Cessations" OR "Withdrawing Treatment" OR "Treatment, Withdrawing" OR "Treatments, Withdrawing" OR "Withdrawing Treatments" OR "Withdrawing Care" OR "Care, Withdrawing" OR "Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reaction, Adverse Drug" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Event, Adverse Drug" OR "Events, Adverse Drug" OR "Drug Toxicity" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Toxicity, Drug" OR "Safety Management" OR "Management, Safety" OR "Hazard Surveillance Program" OR "Hazard Surveillance Programs" OR "Program, Hazard Surveillance" OR "Programs, Hazard Surveillance" OR "Surveillance Program, Hazard" OR

"Surveillance Programs, Hazard" OR "Hazard Management"  
OR "Management, Hazard" OR "Hazard Control" OR "Control, Hazard" OR  
"Hazard Controls")

Busca em 16/06/2014 resultou em 1052 publicações.

Busca em 28/06/2017 resultou em 266 publicações.

Busca em 06/08/2018 resultou em 127 publicações.

d) IPA (OvidSP)

**#1** ("Arthritis, Rheumatoid" or "Rheumatoid Arthritis").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

**#2** ("Biological Therapy" or "Biological Therapies" or "Therapies, Biological" or "Therapy, Biological" or "Biologic Therapy" or "Biologic Therapies" or "Therapies, Biologic" or "Therapy, Biologic" or "Biotherapy" or "Biotherapies" or "Immunologic Factors" or "Immune Factors" or "Factors, Immune" or "Immunological Factors" or "Factors, Immunological" or "Factors, Immunologic" or "Immunomodulators" or "Biological Response Modifiers" or "Biomodulators" or "Modifiers, Biological Response" or "Response Modifiers, Biological" or "Abatacept" or "BMS 188667" or "BMS-188667" or "BMS224818" or "BMS-224818" or "LEA29Y" or "nulojix" or "Orencia" or "BELATACEPT" or "CTLA-4-Ig" or "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4-Fc" or "CTLA4-Ig" or "Adalimumab" or "D2E7 antibody" or "LU200134" or "Humira" or "Abbott brand of adalimumab" or "Urine-Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" or "Urine Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Febrile Inhibitor" or "Febrile Inhibitor, IL1" or "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" or "IL-1 Inhibitor, Urine" or "IL 1 Inhibitor, Urine" or "Urine IL-1 Inhibitor" or "IL-1Ra" or "Antril" or "Synergen Brand of Anakinra" or "Anakinra Synergen Brand" or "Kineret" or "Amgen Brand of Anakinra" or "Anakinra Amgen Brand" or "Anakinra" or "Certolizumab" or "Cimzia" or "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" or "CDP870" or "CDP 870" or "TNTR-Fc" or "TNT receptor fusion protein" or "TNR 001" or "TNR-001" or "TNF receptor type II-IgG fusion protein" or

"recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "Enbrel" or "Wyeth brand of etanercept" or "Immunex brand of etanercept" or "etanercept" or "Golimumab" or "Simponi" or "Infliximab" or "monoclonal antibody cA2" or "MAb cA2" or "Remicade" or "Schering-Plough brand of infliximab" or "Schering brand of infliximab" or "Centocor brand of infliximab" or "Essex brand of infliximab" or "Rituximab" or "CD20 antibody, rituximab" or "Mabthera" or "Roche brand of rituximab" or "Rituxan" or "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" or "IDEC brand of rituximab" or "Genentech brand of rituximab" or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC-C2B8" or "Tocilizumab" or "monoclonal antibody, MRA" or "atlizumab" or "Actemra" or "Chugai brand of tocilizumab").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

**#3** ("Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or "Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing TreatmentOR Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, TreatmentOR Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or "Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or "Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance Programs, Hazard" or "Hazard Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

**#4** 1 and 2 and 3

Busca em 16/06/2014 resultou em 112 publicações.

Busca em 28/06/2017 resultou em 13 publicações.

Busca em 06/08/2018 resultou em 1 publicação.

e) Scielo (descritores BVS, busca regional)

(rheumatoid arthritis) AND (Biological Therapy OR Biological Therapies OR Therapies, Biological OR Therapy, Biological OR Biologic Therapy OR Biologic Therapies OR Therapies, Biologic OR Therapy, Biologic OR Biotherapy OR Biotherapies)

Busca em 16/06/2014 resultou em 28 publicações.

Busca em 28/06/2017 resultou em 22 publicações.

Busca em 06/08/2018 resultou em 13 publicações.

f) LILACS (via BVS, descritores BVS)

Rheumatoid Arthritis [Palavras] and "Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators" OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" [Palavras]

Busca em 16/06/2014 resultou em 36 publicações.

Busca em 28/06/2017 resultou em 10 publicações.

Busca em 06/08/2018 resultou em 5 publicações.

g) CRD – NHS, HTA

((Rheumatoid Arthritis) AND (Biological Therapy OR Biological Therapies OR Therapies, Biological OR Therapy, Biological OR Biologic Therapy OR Biologic Therapies OR Therapies, Biologic OR Therapy, Biologic OR Biotherapy OR Biotherapies OR Immunologic Factors OR Immune Factors OR Factors, Immune OR Immunological Factors OR Factors, Immunological OR Factors, Immunologic OR Immunomodulators OR Biological Response Modifiers OR Biomodulators OR Modifiers, Biological Response OR Response Modifiers, Biological OR abatacept OR adalimumab OR anakinra OR certolizumab OR etanercept OR golimumab OR infliximab OR rituximab OR tocilizumab)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA

Busca em 16/06/2014 resultou em 131 publicações.

Busca em 28/06/2017 resultou em 14 publicações.

Busca em 06/08/2018 resultou em 1 publicação.

APÊNDICE 2 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS

TABELA 1 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE (continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Smolen <i>et al.</i> , 2016) [EXXELERATE]	Multicêntrico (Europa, Austrália e América do Norte)	12	Certolizumabe 400mg SC semanas 0, 2 e 4, seguido por CZP 200 mg q2w + MTX	457	AINE e corticoides	6.0 anos	53.5	79	ESR 6.5 ± 0.9	5
			ADA 40mg SC q2w + MTX	458	Corticoides	5.8 anos	52.9	79	ESR 6.5 ± 0.9	
(Takeuchi <i>et al.</i> , 2014) [HOPEFUL 1]	Multicêntrico (Japão)	26	ADA 40mg SC q2w + MTX	171	Corticoides	0.3 ± 0.4 anos	54.0 ± 13.1	84.2	ESR 6.6 ± 0.9	4
			Placebo + MTX	163		0.3 ± 0.4 anos	54.0 ± 13.2	78.5	ESR 6.6 ± 1.0	
(Breedveld <i>et al.</i> , 2006) [PREMIER]	Multicêntrico (Austrália, Europa, e América do Norte)	104	ADA 40mg SC q2w + MTX	268	Corticoides	0.7 ± 0.8 anos	51.9 ± 14	72	6.3 ± 0.9	3
			ADA 40mg SC q2w + Placebo	274		0.7 ± 0.8 anos	52.1 ± 3.5	77.4	6.4 ± 0.9	
			Placebo + MTX	257		0.8 ± 0.9 anos	52 ± 13.1	73.9	6.3 ± 0.9	
(Weinblatt, Schiff, <i>et al.</i> , 2013) [AMPLE]	Multicêntrico (América do Norte e do Sul)	52	ADA 40mg SC q2w	328	AINE, corticoides e MMCDs	1.7 ± 1.4 anos	51.0 ± 12.6	82.3	CRP 5.5 ± 1.1	2
			Abatacepte 125mg SC semanal	318		1.9 ± 1.4 anos	51.4 ± 12.8	81.4	CRP 5.5 ± 1.1	



TABELA 1 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média $\pm$ SD	Idade Média $\pm$ SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média $\pm$ SD	
(Gabay <i>et al.</i> , 2013) [ADACTA]	Multicêntrico (América do Sul e do Norte, Austrália e Europa)	24	ADA 40mg SC q2w + Placebo	162	Corticoides	6.3 $\pm$ 6.9 anos	53.3 $\pm$ 12.4	82.0	6.8 $\pm$ 0.9	5
			Tocilizumabe 8mg, EV q4w + Placebo	163		7.3 $\pm$ 8.1 anos	54.4 $\pm$ 13.0	79.0	6.7 $\pm$ 0.9	
(Van De Putte <i>et al.</i> , 2004)	Multicêntrico (Europa, Canadá, e Austrália)	26	ADA 20mg SC q2w	106	AINE, corticoides e analgésicos	9.3 $\pm$ 6.4 anos	53.1 $\pm$ 12.2	79.2	7.08 $\pm$ 0.92	5
			ADA 20mg SC semanal	112		11.3 $\pm$ 8.6 anos	54.4 $\pm$ 11.8	72.3	7.09 $\pm$ 0.86	
			ADA 40mg SC q2w	113		10.6 $\pm$ 6.9 anos	52.7 $\pm$ 13.3	79.6	7.07 $\pm$ 0.86	
			ADA 40mg SC semanal	103		11.9 $\pm$ 8.8 anos	51.8 $\pm$ 11.8	78.6	7.02 $\pm$ 0.81	
			Placebo	110		11.6 $\pm$ 9.3 anos	53.5 $\pm$ 13.2	77.3	7.09 $\pm$ 0.87	
(Kavanaugh <i>et</i> <i>al.</i> , 2013) [OPTIMA]	Multicêntrico (América do Sul e do Norte, Europa, África, Nova Zelândia e Austrália)	26	ADA 40mg SC q2w + MTX	515	AINE e corticoides	4.0 $\pm$ 3.6 meses	50.7 $\pm$ 14.5	74	CRP 6.0 $\pm$ 1.0	5
			Placebo + MTX	517		4.5 $\pm$ 7.2 meses	50.4 $\pm$ 13.6	74	CRP 6.0 $\pm$ 1.0	

TABELA 1 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Miyasaka, 2008) [CHANGE]	Multicêntrico (Japão)	24	ADA 20mg SC q2w	87	NI	10.0 ± 7.7 anos	54.8 ± 12.5	79.3	NI	3
			ADA 40mg SC q2w	91		9.9 ± 7.9 anos	56.9 ± 10.3	79.1	NI	
			ADA 80mg SC q2w	87		9.5 ± 8.3 anos	54.3 ± 10.9	82.8	NI	
			Placebo	87		8.4 ± 8.2 anos	53.4 ± 12.8	77.0	NI	
(Weinblatt <i>et al.</i> , 2003) [ARMADA]	Multicêntrico (EUA e Canadá)	24	ADA 20mg SC q2w + MTX	69	AINE, corticoides e analgésicos	13.1 ± 8.1 anos	53.5 ± 12.4	75.4	NI	4
			ADA 40mg SC q2w + MTX	67		12.2 ± 11.1 anos	57.2 ± 11.4	74.6	NI	
			ADA 80mg SC q2w + MTX	73		12.8 ± 9.9 anos	55.5 ± 11.7	75.3	NI	
			Placebo	62		11.1 ± 8.0 anos	56.0 ± 10.8	82.3	NI	
(Keystone <i>et al.</i> , 2004) [DE019]	Multicêntrico (EUA e Canadá)	52	ADA 20mg SC semanal + MTX	212	AINE e corticoides	11.0 ± 9.4 anos	57.3 ± 10.5	75.5	NI	3
			ADA 40mg SC q2w + MTX	207		11.0 ± 9.2 anos	56.1 ± 13.5	76.3	NI	
			Placebo + MTX	200		10.9 ± 8.8 anos	56.1 ± 12.0	73.0	NI	
(Bejarano <i>et al.</i> , 2008)	Multicêntrico	56	ADA 40mg SC q2w + MTX	75	AINE, corticoides e analgésicos	7.9 ± 5.4 meses	47 ± 9	58.4	5.9 ± 1.4	5
			Placebo + MTX	73		9.5 ± 6 meses	47 ± 9	53.4	6.0 ± 1.5	

TABELA 1 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Fleischmann <i>et al.</i> , 2012)	Multicêntrico (EUA, Europa, América Latina e Coreia)	24	ADA 40mg SC q2w	53	AINE, corticoides, antimaláricos e analgésicos	7.7 anos	54 ± 11.9	84.9	ESR 6.3	4
			Tofacitinibe 1mg 2x/dia	54		9.4 anos	55 ± 13.3	85.2	ESR 6.5	
			Tofacitinibe 3mg 2x/dia	51		9.9 anos	53 ± 12.2	86.3	ESR 6.4	
			Tofacitinibe 5mg 2x/dia	49		8.1 anos	54 ± 13.5	87.8	ESR 6.6	
			Tofacitinibe 10mg 2x/dia	61		8.6 anos	52 ± 10.9	86.9	ESR 6.5	
			Tofacitinibe 15mg 2x/dia	57		8.7 anos	53 ± 13.0	87.7	ESR 6.5	
			Placebo	59		10.8 anos	53 ± 13.7	88.1	ESR 6.6	
(Chen <i>et al.</i> , 2009)	Taiwan	12	ADA 40mg SC q2w + MTX	35	AINE, corticoides e analgésicos	6.2 anos	53.0	74.3	6.41 ± 0.33	3
			Placebo + MTX	12		8.3 anos	53.0	91.7	6.54 ± 0.42	
(Furst <i>et al.</i> , 2003) [STAR]	Multicêntrico (EUA e Canadá)	24	ADA 40mg SC q2w	318	AINE, corticoides, MMCDs e analgésicos	9.3 ± 8.8 anos	55.0 ± 12.8	79.6	NI	3
			Placebo	318		11.5 ± 9.7 anos	55.8 ± 12.4	79.2	NI	
(Jobanputra <i>et al.</i> , 2012) [RED SEA]	Multicêntrico	104	ADA 40mg SC q2w	60	AINE, corticoides, MMCDs e analgésicos	7.0 anos	55.0 ± 12.5	75	CRP 5.6 ± 0.9	3
			Étanercepte 50mg SC semanal	60		5.5 anos	53.2 ± 13.4	70	CRP 5.8 ± 0.9	

TABELA 1 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Kim <i>et al.</i> , 2007)	Multicêntrico (Coreia)	24	ADA 40mg SC q2w + MTX	65	NI	6.8 ± 4.2 anos	48.5 ± 10.2	95.4	NI	3
			Placebo + MTX	63		6.9 ± 4.5 anos	49.8 ± 10.5	85.7	NI	
(Van De Putte <i>et al.</i> , 2003)	Multicêntrico (Europa)	12	ADA 20mg SC semanal	72	AINE, corticoides e analgésicos	10.4 ± 7.3 anos	53.7 ± 13.3	85	7.0 ± 1.0	3
			ADA 40mg SC semanal	70		10.0 ± 7.0 anos	52.6 ± 11.6	81	7.1 ± 0.8	
			ADA 80mg SC semanal	72		10.1 ± 7.9 anos	53.2 ± 12.3	69	7.0 ± 1.0	
			Placebo	70		9.4 ± 6.6 anos	50.2 ± 11.9	81	7.1 ± 0.8	
			Tofacitinibe 5mg 2x/dia	204		7.6 anos	53.0 ± 11.9	85.3	ESR 6.6	
(Van Vollenhoven, Fleischmann, <i>et al.</i> , 2012) [ORAL Standard]	Multicêntrico	26	Tofacitinibe 10mg 2x/dia	201	Corticoides	7.4 anos	52.9 ± 11.8	83.6	ESR 6.5	3
			ADA 40mg SC q2w	204		8.1 anos	52.5 ± 11.7	79.4	ESR 6.4	
			Placebo	56		6.9 anos	55.5 ± 13.7	76.8	ESR 6.6	
			Placebo	52		9.0 anos	51.9 ± 13.7	75.0	ESR 6.3	

TABELA 1 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Burmester <i>et al.</i> , 2017) [MONARCH]	Multicêntrico	24	ADA 40mg SC q2w	185	Corticoides	6.6 ± 7.8 anos	53.6 ± 11.9	81.1	ESR 6.8 ± 0.8	5
			Sarilumabe 200mg SC q2w	184		8.1 ± 8.1 anos	50.9 ± 12.6	85.3	ESR 6.8 ± 0.8	
(Fleischmann <i>et al.</i> , 2017) [ORAL Strategy]	Multicêntrico	52	Tofacitinibe 5mg 2x/dia	384	AINE, corticoides e analgésicos	6.1 anos	49.7 ± 12.2	83	ESR 6.5 ± 0.9	5
			Tofacitinibe 5mg 2x/dia + MTX	376		5.4 anos	50.0 ± 13.4	83	ESR 6.6 ± 0.9	
			ADA 40mg SC q2w + MTX	386		6.0 anos	50.7 ± 13.4	83	ESR 6.5 ± 1.0	
(Taylor <i>et al.</i> , 2018) [SIRROUND-H]	NI	16	ADA 40mg SC q2w	186	NI	4.00 anos	52.6 ± 12.15	83.9	ESR 6.89 ± 0.85	5
			Sirukumabe 50mg SC q4w	186		4.24 anos	52.5 ± 12.46	84.4	ESR 6.90 ± 0.88	
			Sirukumabe 100mg SC q2w	187		4.60 anos	49.8 ± 12.31	82.4	ESR 6.91 ± 0.86	

LEGENDA: NI: Não informado; AINE: Anti-inflamatório não esteroide; MTX: Metotrexato; ADA: Adalimumabe; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas; EV: Endovenoso; SC: Subcutâneo; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticas; DAS28: *Disease activity score 28-joint count*; ESR: *Erythrocyte sedimentation rate*; CRP: *C reactive protein*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.  
FONTE: O autor (2019).

TABELA 2- INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL

(continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Atsumi <i>et al.</i> , 2016) [C-OPERA]	Japão	52	CZP 400 mg SC semanas 0, 2 e 4, seguido por CZP 200 mg q2w + MTX	159	NI	4.0 ± 2.9 meses	49.4 ± 10.6	81.1	ESR 5.4 ± 1.1	5
			Placebo SC q2w + MTX	157		4.3 ± 2.8 meses	49.0 ± 10.3	80.9	ESR 5.5 ± 1.2	
(Emery <i>et al.</i> , 2017) [C-EARLY]	Multicêntrico (Europa, Austrália, América do Norte e América Latina)	52	CZP 400 mg SC semanas 0, 2 e 4, seguido por CZP 200 mg q2w + MTX	655	AINE e corticoides	≤1 ano	50.4 ± 13.6	75.9	ESR 6.7 ± 0.89	5
			Placebo SC q2w + MTX	213			51.2 ± 13.0	79.8	ESR 6.8 ± 0.91	
(Furst, D. E.; <i>et al.</i> , 2015) [DOSEFLEX]	Multicêntrico (EUA, França, e Canadá)	34	CZP 200mg SC q2w + MTX	70	AINE, corticoides e analgésicos	5.9 ± 4.2 anos	55.6 ± 10.7	70	ESR 6.35 ± 0.8	3
			CZP 400mg SC q4w + MTX	70		6.4 ± 4.7 anos	53.1 ± 13.8	82.9	ESR 6.24 ± 0.99	
			Placebo SC q2w + MTX	69		6.5 ± 4.6 anos	51.5 ± 13.2	81.2	ESR 6.43 ± 0.97	
(Schiff, M. H. <i>et al.</i> , 2014)	NI	12	CZP 400 mg SC semanas 0, 2 e 4, seguido por CZP 200 mg q2w + MMCDs	27	MMCDs e corticoides	12 anos	56.1		CRP 5.48	3
			Placebo SC q2w + MMCDs	10		14 anos	59		CRP 5.44	

TABELA 2 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Smolen, J. S.; <i>et al.</i> , 2015) [CERTAIN]	Multicêntrico (Áustria, França, Alemanha, Itália e Polônia)	24	CZP 400 mg SC semanas 0, 2 e 4, seguido por CZP 200 mg q2w + MMCDs	96	MMCDs e corticoides	4.5 ± 3.5 anos	53.6 ± 11.9	84.4	ESR 4.5 ± 0.4	5
			Placebo SC q2w + MMCDs	98		4.7 ± 3.3 anos	54.0 ± 12.4	76.5	ESR 4.5 ± 0.3	
(Yamamoto <i>et</i> <i>al.</i> , 2014a) [J-RAPID]	Multicêntrico (Japão)	24	CZP 100 mg SC q2w + MTX	72	AINE e corticoides	6.0 ± 4.2 anos	54.3 ± 10.6	80.6	ESR 6.3 ± 0.9	5
			CZP 200mg SC q2w + MTX	82		5.6 ± 4.2 anos	50.6 ± 11.4	84.1	ESR 6.2 ± 0.8	
			CZP 400 mg SC q2w+ MTX	85		6.0 ± 3.9 anos	55.4 ± 10.3	81.2	ESR 6.3 ± 0.8	
			Placebo SC q2w + MTX	77		5.8 ± 4.1 anos	51.9 ± 11.1	85.7	ESR 6.5 ± 0.9	
(Yamamoto <i>et</i> <i>al.</i> , 2014b) [HIKARI]	Multicêntrico (Japão)	24	Placebo SC q2w	114	MMCDs (não- MTX), AINE e corticoides	5.8 ± 4.3 anos	55.4	77.2	ESR 6.3 ± 1.0	5
			CZP 200 mg SC q2w	116		5.4 ± 4.0 anos	56.0	71.6	ESR 6.1 ± 0.9	

TABELA 2 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Weinblatt <i>et al.</i> , 2012) [REALISTIC]	Multicêntrico (EUA, Canadá e Europa)	12	CZP 400 mg SC semanas 0, 2 e 4, seguido por CZP 200 mg q2w + MMCDs	851	AINE, corticoides e analgésicos	8.6 ± 8.8 anos	55.4 ± 12.4	77.6	ESR 6.4 ± 0.9	4
			Placebo SC q2w + MMCDs	212		8.9 ± 9.1 anos	53.9 ± 12.7	79.7	ESR 6.4 ± 0.9	
			CZP 400mg SC q4w	111	AINE, corticoides e analgésicos	8.7 ± 8.2 anos	52.7 ± 12.7	78.4	ESR 6.3 ± 1.1	
(Fleischmann <i>et al.</i> , 2009) [FAST4WARD]	Multicêntrico (Áustria, EUA e República Checa)	24	Placebo	109		10.4 ± 9.6 anos	54.9 ± 11.6	89	ESR 6.3 ± 0.9	4
(Keystone <i>et al.</i> , 2008) [RAPID 1]	NI	52	CZP 400 mg SC semanas 0, 2 e 4, seguido por CZP 200 mg q2w + MTX	393	AINE, corticoides e analgésicos	6.1 ± 4.2 anos	51.4 ± 11.6	82.4	ESR 6.9	3
			CZP 400 mg SC semanas 0, 2 e 4, seguido por CZP 400 mg q2w + MTX	390		6.2 ± 4.4 anos	52.4 ± 11.7	83.6	ESR 6.9	
			Placebo + MTX	199		6.2 ± 4.4 anos	52.2 ± 11.2	83.9	ESR 7.0	



TABELA 2 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Smolen, J. <i>et al.</i> , 2009) [RAPID 2]	Multicêntrico	24	CZP 400mg SC q2w + MTX	246	AINE e corticoides	6.5 ± 4.3 anos	51.9 ± 11.8	78.0	ESR 6.80 ± 0.79	3
			CZP 200mg SC q2w + MTX	246		6.1 ± 4.1 anos	52.2 ± 11.1	83.7	ESR 6.85 ± 0.84	
			Placebo SC q2w + MTX	127		5.6 ± 3.9 anos	51.5 ± 11.8	84.3	ESR 6.83 ± 0.87	
(Choy <i>et al.</i> , 2012)	Multicêntrico (Áustria, Bélgica, República Checa, Alemanha, Irlanda, EUA e Reino Unido)	24	CZP 400mg SC q4w + MTX	126	Não permitido	9.4 ± 7.5 anos	53 ± 12.3	72.2	ESR 6.2 ± 0.98	5
			Placebo + MTX	121		9.9 ± 7.8 anos	55.6 ± 11.7	66.1	ESR 6.3 ± 0.99	

LEGENDA: NI: Não informado; AINE: Anti-inflamatório não esteroide; MTX: Metotrexato; CZP: Certolizumab pegol; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas; SC: Subcutâneo; MMCDs: medicamentos modificadoras do curso da doença sintéticas; DAS28: *Disease activity score 28-joint count*; ESR: *Erythrocyte sedimentation rate*; CRP: *C reactive protein*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

TABELA 3 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE

(continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD (anos)	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Machado <i>et al.</i> , 2014)	Multicêntrico (Argentina, Chile, Colômbia, México e Panamá)	24	ETN 50mg SC semanal + MTX	281	AINE, corticoides e analgésicos	7.9 ± 7.0 anos	48.4 ± 12.0	88.3	ESR 6.6 ± 0.7	3
			Conventional DMARD (SSZ ou HCQ) + MTX	142		9.0 ± 7.5 anos	48.6 ± 11.3	90.1	ESR 6.7 ± 0.7	
(Pavelka <i>et al.</i> , 2016)	Multicêntrico (África, Ásia, Europa Central e Oriental, América Latina e Oriente Médio)	52	ETN 50mg SC semanal + MTX	169	AINE, MMCDs e corticoides	8.0 ± 7.4 anos	46.1 ± 12.9	83.4	ESR 2.6 ± 0.6	5
			Placebo + MTX	177		8.3 ± 6.8 anos	47.2 ± 11.8	85.1	ESR 2.7 ± 0.5	
(Van Vollenhoven <i>et al.</i> , 2016) [DOSERA]	Multicêntrico (Suécia, Dinamarca, Finlândia, Noruega, Hungria e Islândia)	48	ETN 50mg SC semanal + MTX	23	Outras medicações em doses estáveis.	11.5 ± 7.3 anos	53.8	74	4.9 ± 1.1	3
			ETN 25mg SC semanal + MTX	27		16.6 ± 11.0 anos	59.6	67	5.2 ± 1.1	
			Placebo + MTX	23		12.3 ± 6.1 anos	56.1	70	4.8 ± 1.1	
(Yamanaka <i>et al.</i> , 2016) [ENCOURAGE]	Multicêntrico (Japão e Coreia)	52	ETN 25mg SC 2x/semana + MTX	179	MMCDs	2.0 ± 1.4 anos	52.8 ± 13.9	85.7	ESR 4.3 ± 0.6	2
			MTX	43		1.9 ± 1.3 anos	54.6 ± 13.6	83.3	ESR 4.4 ± 0.6	

TABELA 3 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(O'dell <i>et al.</i> , 2013) [RACAT]	Multicêntrico (Canadá)	24	ETN 50mg SC semanal + MTX	175	AINE e corticoides	4.9 ± 8.0 anos	56.0 ± 13.2	48.6	5.9 ± 0.9	4
			Triple Therapy (MTX, SSZ e HCQ)	178		5.5 ± 9.3 anos	57.8 ± 13.0	43.3	5.8 ± 0.9	
		48	Triple Therapy (MTX, SSZ e HCQ)	119		5.5 ± 9.3 anos	57.8 ± 13.0	43.3	5.8 ± 0.9	
			ETN 50mg SC semanal + MTX	121		4.9 ± 8.0 anos	56.0 ± 13.2	48.6	5.9 ± 0.9	
(Smolen <i>et al.</i> , 2013) [PRESERVE]	Multicêntrico (Europa, America Latina, Asia, e Austrália)	88	ETN 50mg SC semanal + MTX	202	Analgésicos	6.8 ± 7.2 anos	48.1 ± 12.0	81	2.0 ± 0.6	5
			ETN 25mg SC semanal + MTX	202		6.4 ± 7.1 anos	46.4 ± 12.2	78	2.1 ± 0.6	
			Placebo + MTX	200		7.3 ± 6.7 anos	48.3 ± 12.2	84	2.1 ± 0.6	
(Weisman <i>et al.</i> , 2007)	Multicêntrico (EUA)	16	ETN 25mg SC 2x/semana	266	AINE, MMCDs, corticoides e analgésicos	10.1 anos	60.6	72.2	NI	4
			Placebo	269		9.4 anos	59.3	78.1	NI	

TABELA 3 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Bathon <i>et al.</i> , 2000) [Enbrel ERA]	NI	52	Placebo + MTX	217	AINE e corticoides	12 ± 11 meses	49 ± 13	75	NI	3
			ETN 10mg SC 2x/semana + Placebo	208		11 ± 10 meses	50 ± 13	75	NI	
			ETN 25mg SC 2x/semana + Placebo	207		12 ± 11 meses	51 ± 13	74	NI	
(Emery <i>et al.</i> , 2008) [COMET]	Multicêntrico (Europa, America Latina, Asia, e Australia)	52	ETN 50mg SC semanal + MTX	274	AINE e corticoides	8.8 ± 0.4 meses	50.5 ± 0.9	74	6.5 ± 1.0	5
			Placebo + MTX	268		9.3 ± 0.4 meses	52.3 ± 0.8	73	6.5 ± 1.0	
(Emery <i>et al.</i> , 2010) [COMET]	Multicêntrico (Europa, America Latina, Asia, e Australia)	104	ETN 50mg SC semanal + MTX	111	AINE e corticoides	8.4 ± 5.7 meses	52.4 ± 14.3	72.2	2.7 ± 1.2	5
			Placebo + MTX	99		8.7 ± 5.4 meses	53.2 ± 12.5	81.9	3.4 ± 1.4	
(Weinblatt <i>et al.</i> , 1999)	NI	24	ETN 25mg SC 2x/semana + MTX	59	AINE e corticoides	13 anos	48	90	NI	3
			Placebo + MTX	30		13 anos	53	73	NI	
(Combe <i>et al.</i> , 2006)	Multicêntrico (EUA)	24	ETN 25mg SC 2x/semana	103	AINE, corticoides e analgésicos	7.1 ± 5.2 anos	51.3 ± 13.5	78.6	5.1 ± 1.1	3
			SSZ	50		5.6 ± 4.4 anos	53.3 ± 12.8	82	5.0 ± 1.1	
			ETN 25mg SC 2x/semana + SSZ	101		6.5 ± 5.1 anos	50.6 ± 12.3	80.2	5.2 ± 1.2	

TABELA 3 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Combe <i>et al.</i> , 2009)	Multicêntrico (EUA)	104	ETN 25mg SC 2x/semana	103	AINE, corticoides e analgésicos	7.1 ± 5.2 anos	51.3 ± 13.5	78.6	5.1 ± 1.1	3
			SSZ	50		5.6 ± 4.4 anos	53.3 ± 12.8	82	5.0 ± 1.1	
			ETN 25mg SC 2x/semana + SSZ	101		6.5 ± 5.1 anos	50.6 ± 12.3	80.2	5.2 ± 1.2	
(Hu <i>et al.</i> , 2009)	China	24	ETN 25mg SC 2x/semana + Placebo	118	AINE e corticoides	90.78 ± 98.75 meses	48.74 ± 10.41	85.59	NI	3
			Placebo + MTX	120		93.74 ± 94.29 meses	48.66 ± 10.63	84.17	NI	
(Lan <i>et al.</i> , 2004)	Taiwan	12	ETN 25mg SC 2x/semana + MTX	29	AINE e corticoides	NI	47.5	NI	NI	3
			Placebo + MTX	29		NI	50.8	NI	NI	
(Klareskog <i>et al.</i> , 2004) [TEMPO]	NI	52	ETN 25mg SC 2x/semana + Placebo	223	AINE e corticoides	6.3 ± 5.1 anos	53.2 ± 13.8	77	5.7 ± 1.1	5
			MTX	228		6.8 ± 5.5 anos	53.0 ± 12.8	79	5.5 ± 1.2	
			ETN 25mg SC 2x/semana + MTX	231		6.8 ± 5.4 anos	52.5 ± 12.4	74	5.5 ± 1.2	

TABELA 3 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Van Der Heijde <i>et al.</i> , 2006) [TEMPO]	NI	104	ETN 25mg SC 2x/semana + Placebo	163	AINE e corticoides	6.3 ± 5.1 anos	53.2 ± 13.8	77	5.7 ± 1.1	3
			MTX	152		6.8 ± 5.5 anos	53.0 ± 12.8	79	5.5 ± 1.2	
			ETN 25mg SC 2x/semana + MTX	188		6.8 ± 5.4 anos	52.5 ± 12.4	74	5.5 ± 1.2	
(Takeuchi, T. <i>et al.</i> , 2013)	Multicêntrico (Japão)	52	ETN 25mg SC 2x/semana + Placebo	182	AINE e corticoides	3.0 ± 2.6 anos	51.8 ± 11.1	79.7	5.8 ± 1.0	5
			ETN 10mg SC 2x/semana + Placebo	192		2.9 ± 2.7 anos	51.5 ± 12.2	80.2	5.7 ± 1.2	
			Placebo + MTX	176		3.0 ± 2.7 anos	50.4 ± 11.9	79.6	5.8 ± 1.1	

LEGENDA: NI: Não informado; AINE: Anti-inflamatório não esteroide; MTX: Metotrexato; ETN: Etanercepte; SC: Subcutâneo; MMCDs: medicamentos modificadoras do curso da doença sintéticas; DAS28: *Disease activity score 28-joint count*; ESR: *Erythrocyte sedimentation rate*; SSZ: Sulfassalazina; HCQ: Hidroxicloroquina; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

TABELA 4 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO GOLIMUMABE

(continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamen- tos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média $\pm$ SD	Idade Média $\pm$ SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média $\pm$ SD	
(Li <i>et al.</i> , 2015)	China	14	Placebo + MTX	132	AINE, corticoides e analgésicos	8.0 $\pm$ 7.3	46.7 $\pm$ 12.2	78.8	CRP 5.5 $\pm$ 1.1	4
			GOL 50mg SC q4w+ MTX	131		7.6 $\pm$ 7.1	47.7 $\pm$ 11.5	83.3	CRP 5.4 $\pm$ 1.1	
(Keystone <i>et al.</i> , 2009) [GO- FORWARD]	Multicêntrico (Argentina, Austrália, Canadá, Chile, Alemanha, Hungria, México, Nova Zelândia, Polônia, Coreia do Sul, Taiwan e EUA)	14	Placebo + MTX	133	AINE, corticoides e analgésicos	6.5	52.0	82	CRP 4.86	4
			GOL 100mg SC q4w + Placebo	133		5.9	51.0	78.9	CRP 4.80	
			GOL 50mg SC q4W + MTX	89		4.50	52.0	80.9	CRP 5.10	
			GOL 100mg SC q4w + MTX	89		6.70	50.0	80.9	CRP 4.90	
(Weinblatt, Bingham, <i>et al.</i> , 2013) [GO- FURTHER]	Multicêntrico (América Latina, Europa, América do Norte e Países do Pacífico Asiático)	14	GOL 2mg/kg EV nas semanas 0 e 4, e q8w + MTX	395	AINE e corticoides	6.9 $\pm$ 7.00	51.9 $\pm$ 12.55	82.5	CRP 6.0 $\pm$ 0.82	4
				197		7.0 $\pm$ 7.24	51.4 $\pm$ 11.26	79.7	CRP 5.9 $\pm$ 0.93	

TABELA 4 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO GOLIMUMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamen- tos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Kay <i>et al.</i> , 2008)	NI	16	Placebo + MTX	35	AINE e corticoides	5.6	52.0	74.3	CRP 5.3	3
			GOL 50mg SC q4w + MTX	35		8.2	57.0	85.7	CRP 5.3	
			GOL 50mg SC q2w + MTX	34		8.2	48.0	67.6	CRP 4.8	
			GOL 100mg SC q4w + MTX	34		6.3	57.5	76.5	CRP 5.4	
			GOL 100mg SC q2w + MTX	34		9.0	53.5	79.4	CRP 5.1	
(Kremer <i>et al.</i> , 2010)	Multicêntrico (América do Sul, Europa, EUA e Países do Pacífico Asiático)	14	Placebo + MTX	129	AINE e corticoides	7.4 ± 5.6	50.2 ± 51.0	79.8	NI	3
			GOL 2mg/kg EV q12w + Placebo	128		7.4 ± 4.9	49.9 ± 51.0	83.6	NI	
			GOL 4mg/kg EV q12w + Placebo	129		8.4 ± 6.6	48.4 ± 50.0	81.4	NI	
			GOL 2mg/kg EV q12w + MTX	129		8.1 ± 5.2	49.7 ± 51.0	76.7	NI	
			GOL 4mg/kg EV q12w + MTX	128		9.4 ± 7.4	49.6 ± 52.0	80.5	NI	
			Placebo + MTX	160		2.9 ± 4.80	48.6 ± 12.91	83.8	CRP 5.0 ± 1.01	
(Emery <i>et al.</i> , 2009)	Multicêntrico (Europa, Austrália, Nova Zelândia, Ásia, América do Norte e América Latina)	24	GOL 100mg SC q4w + Placebo	157	AINE, corticoides e analgésicos	4.1 ± 5.60	48.2 ± 12.85	84.3	CRP 5.2 ± 0.98	4
			GOL 50mg SC q4w + MTX	158		3.5 ± 5.65	50.9 ± 11.32	84.9	CRP 5.1 ± 0.99	
			GOL 100mg SC q4w + MTX	159		3.6 ± 6.09	50.2 ± 11.87	78.6	CRP 5.1 ± 1.0	



TABELA 4 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO GOLIMUMABE

(conclusão)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamen- tos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média $\pm$ SD	Idade Média $\pm$ SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média $\pm$ SD	
(Smolen, J. S. <i>et al.</i> , 2009) [GO-AFTER]	Multicêntrico (Áustria, Austrália, Canadá, Finlândia, Alemanha, Germany, Holanda, Nova Zelândia, Espanha, Reino Unido e EUA)	14	Placebo + MTX	155	AINE, corticoides e MMCDs	9.8	54.0	85	6.3	5
			GOL 50mg SC q4w + MTX	153		9.6	55.0	74	6.3	
			GOL 100mg SC q4w + MTX	153		8.7	55.0	80	6.1	
(Takeuchi, Tsutomu <i>et al.</i> , 2013) [GO-MONO]	Japão	14	Placebo	105	Corticoides	9.2 $\pm$ 8.6	52.4 $\pm$ 11.1	81.9	ESR 5.9 $\pm$ 1.0	4
			GOL 50mg SC q4w	101		8.1 $\pm$ 8.4	52.9 $\pm$ 11.3	80.2	ESR 5.8 $\pm$ 1.1	
			GOL 100mg SC q4w	102		9.4 $\pm$ 8.5	51.6 $\pm$ 11.9	83.3	ESR 6.0 $\pm$ 1.0	
(Tanaka <i>et al.</i> , 2012) [GO-FORTH]	Japão	14	Placebo + MTX	88	NI	8.7 $\pm$ 8.2	51.1 $\pm$ 11.6	83.0	ESR 5.6 $\pm$ 0.99	4
			GOL 50mg SC q4w + MTX	86		8.8 $\pm$ 8.8	50.4 $\pm$ 9.9	84.9	ESR 5.5 $\pm$ 1.18	
			GOL 100mg SC q4w + MTX	87		8.1 $\pm$ 6.5	50.0 $\pm$ 12.2	89.7	ESR 5.5 $\pm$ 0.97	

LEGENDA: NI: Não informado; AINE: Anti-inflamatório não esteroide; MTX: Metotrexato; GOL: Golimumabe; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas; q12w: a cada 12 semanas; SC: Subcutâneo; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticas; DAS28: *Disease activity score 28-joint count*; ESR: *Erythrocyte sedimentation rate*; CRP: *C reactive protein*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

TABELA 5 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO INFlixIMABE

(continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Bao <i>et al.</i> , 2014)	China	18	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e 14 + MTX	51	AINE e corticoides	NI	48 ± 12.7	86	5.0 ± 2.5	3
			Placebo + MTX	26		NI	42 ± 10.2	81	5.4 ± 1.0	
(St.Clair <i>et al.</i> , 2004)	Multicêntrico (América do Norte e Europa)	54	Placebo + MTX	298	AINE e corticoides	0.9 ± 0.7 anos	50 ± 13	75	6.7 ± 1.0	4
			IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	373		0.8 ± 0.7 anos	51 ± 12	71	6.6 ± 1.1	
			IFX 6mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	378		0.9 ± 0.8 anos	50 ± 13	68	6.7 ± 1.0	
(Tam <i>et al.</i> , 2012)	Hong-Kong	24	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	20	AINE, corticoide e MMCDs	4.2 meses	53	95	5.1 ± 0.7	3
			MTX	20		5.8 meses	53	75	4.6 ± 0.7	

TABELA 5 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO INFLIXIMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Van Vollenhoven, Geborek, <i>et al.</i> , 2012) [SWEFOT]	Suécia	104	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	128	NI	6.2 ± 3.5 meses	51.1 ± 13.3	76	4.91 ± 0.98	3
			SSZ + HCQ + MTX	130		6.3 ± 3.6 meses	52.9 ± 13.9	78	4.79 ± 1.05	
(Van Vollenhoven <i>et al.</i> , 2009) [SWEFOT]	Suécia	52	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	128	NI	6.2 ± 3.5 meses	51.1 ± 13.3	76	4.91 ± 0.98	3
			SSZ + HCQ + MTX	130		6.3 ± 3.6 meses	52.9 ± 13.9	78	4.79 ± 1.05	
(Westhovens <i>et al.</i> , 2006) [START]	Multicêntrico (EUA, Europa, Austrália, Nova Zelândia e Argentina)	22	Placebo + MTX	363	AINE, corticoides, MMCDs e analgésicos	8.4 anos	52.0	83.2	NI	3
			IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e 14 + MTX	360		7.8 anos	53.0	80.0	NI	
			IFX 10mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e 14 + MTX	361		6.3 anos	52.0	77.8	NI	

TABELA 5 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO INFlixIMABE

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média $\pm$ SD	Idade Média $\pm$ SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média $\pm$ SD	
(Abe <i>et al.</i> , 2006)	Multicêntrico (Japão)	14	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e 14 + MTX	49	AINE e corticoides	9.1 $\pm$ 7.4 anos	55.2 $\pm$ 10.9	81.6	NI	3
			IFX 10mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e 14 + MTX	51		7.1 $\pm$ 5.1 anos	56.8 $\pm$ 10.5	78.4	NI	
			Placebo + MTX	47		7.5 $\pm$ 5.0 anos	55.1 $\pm$ 7.6	74.5	NI	
(Maini <i>et al.</i> , 1999) [ATTRACT]	Multicêntrico (América do Norte e Europa)	30	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q4w + MTX	86	AINE, corticoides	7.2 anos	51	77	NI	3
			IFX 10mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q4w + MTX	81		8.7 anos	52	73	NI	
			IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	86		8.4 anos	56	81	NI	
			IFX 10mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	87		9.0 anos	55	77	NI	
			Placebo + MTX	88		8.9 anos	51	80	NI	

TABELA 5 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO INFLIXIMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Lipsky <i>et al.</i> , 2000) [ATTRACT]	Multicêntrico (América do Norte e Europa)	54	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q4w + MTX	86	AINE, corticoides	9 ± 8 anos	52 ± 13	77	NI	3
			IFX 10mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q4w + MTX	81		12 ± 9 anos	52 ± 11	73	NI	
			IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	86		10 ± 8 anos	54 ± 11	81	NI	
			IFX 10mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	87		11 ± 9 anos	54 ± 12	77	NI	
			Placebo + MTX	88		11 ± 8 anos	51 ± 12	80	NI	
(Quinn <i>et al.</i> , 2005)	NI	54	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	10	Corticoides	7.4 ± 4.6 meses	51.3 ± 9.5	NI	NI	3
			Placebo + MTX	10		6.0 ± 3.7 meses	53.1 ± 13.7	NI	NI	

TABELA 5 - INFORMAÇÕES DOS ECR INCLuíDOS COM O MEDICAMENTO INFliximABE

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Medicamentos associados	Características dos pacientes				Score JADAD
						Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	
(Zhang <i>et al.</i> , 2006)	Multicêntrico (China)	18	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e 14 + MTX	87	Corticoides	85.6 ± 74.0 meses	47.9 ± 10.1	85.1	NI	4
			Placebo + MTX	86		96.0 ± 74.6 meses	48.9 ± 8.0	84.9	NI	
(Schiff <i>et al.</i> , 2008) [ATTEST]	Multicêntrico (EUA, Europa, Polônia, Espanha, Suécia, Rússia, Dinamarca, Suíça, Canadá, Austrália, México, Argentina, Brasil, Peru e África do Sul)	28	ABA + MTX	156	AINE, corticoides DMARDs	7.9 ± 8.5 anos	49.0 ± 12.5	83.3	ESR 6.9 ± 1.0	5
			Placebo + MTX	110		8.4 ± 8.6 anos	49.4 ± 11.5	87.3	ESR 6.8 ± 1.0	
			IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	165		7.3 ± 6.2 anos	49.1 ± 12.0	82.4	ESR 6.8 ± 0.9	

LEGENDA: NI: Não informado; AINE: Anti-inflamatório não esteroide; MTX: Metotrexato; IFX: Infliximabe; q4w: a cada 4 semanas; q8w: a cada 8 semanas; EV: Endovenoso; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticas; DAS28: *Disease activity score 28-joint count*; ESR: *Erythrocyte sedimentation rate*; SSZ: Sulfassalazina; HCQ: Hidroxicloroquina; ABA: Abatacepte; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

### APÊNDICE 3 - INFORMAÇÕES DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR INCLuíDOS

TABELA 6 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

(continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (anos)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Furst, D. E.; <i>et al.</i> , 2015) [DE020]	USA e Canadá	10	ADA 40mg SC q2w	846	11.7 anos	55.6 ± 12.2	78.1	CRP 3.9 ± 1.5	525	99	194	232
(Keystone, E. C. <i>et al.</i> , 2014) [PREMIER]	Multicêntrico (Austrália, Europa, e América do Norte)	8	ADA + MTX para ADA ADA para ADA MTX para ADA	268 274 257	NI NI NI	NI NI NI	NI NI NI	5.6 ± 1.7	169	25	68	76
									182	58	59	65
									169	61	42	66

TABELA 6 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (anos)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Smolen <i>et al.</i> , 2016) [EXXELERATE]	Multicêntrico (Europa, Austrália e América do Norte)	2	Respondedores	360	6.0 ± 6.9 anos	53.5 ± 12.3	79	ESR 6.5 ± 0.9	100	10	49	41
			Semana 12 - não respondedores troca para ADA 40mg q2w + MTX	67	6.0 ± 6.9 anos	53.5 ± 12.3	79	ESR 6.5 ± 0.9	39	1	7	31
			Respondedores	368	5.8 ± 6.9 anos	52.9 ± 12.8	79	ESR 6.5 ± 0.9	89	11	48	30
			Semana 12 - não respondedores troca para Certolizumab 400mg semanas 12, 14, e 16, seguido de 200mg q2w + MTX	59	5.8 ± 6.9 anos	52.9 ± 12.8	79	ESR 6.5 ± 0.9	36	1	10	25
(Yamanaka <i>et al.</i> , 2014) [HOPEFUL-1]	Multicêntrico (Japão)	1	ADA para ADA + MTX	155	0.3 anos	54.0 ± 13.2	84.1	ESR 6.6 ± 0.9	18	0	3	15
			Placebo para ADA + MTX	151	0.3 anos	54.0 ± 13.2	78.5	ESR 6.6 ± 1.0	10	0	4	6



TABELA 6 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (anos)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Smolen <i>et al.</i> , 2014) [OPTIMA]	Multicêntrico (América do Sul e do Norte, Europa, África, Nova Zelândia e Austrália)	1	ADA descontinuação	102	3.9 ± 3.3 meses	50.1 ± 14.9	72.5	CRP 2.2 ± 0.6	13	0	7	6
			ADA continuação	105	3.9 ± 2.9 meses	49.5 ± 15.3	73.3	CRP 2.0 ± 0.5	10	0	3	7
			ADA + MTX continuação	259	3.9 ± 3.1 meses	50.4 ± 13.9	76.1	CRP 4.2 ± 1.2	43	0	17	26
			MTX monoterapia	112	4.0 ± 2.6 meses	48.5 ± 12.9	67.0	CRP 2.2 ± 0.6	15	0	6	9
			ADA + MTX resgate	348	4.1 ± 3.2 meses	50.7 ± 13.9	76.4	CRP 4.5 ± 1.2	53	0	20	33
(Schiff, M. <i>et al.</i> , 2014) [AMPLE]	Multicêntrico (América do Norte e do Sul)	2	Abatacept 125mg SC semanal + MTX	318	1.9 ± 1.4 anos	51.4 ± 12.6	81.4	CRP 5.5 ± 1.1	66	19	11	36
			ADA 40mg SC q2w + MTX	328	1.7 ± 1.4 anos	51.0 ± 12.8	82.3	CRP 5.5 ± 1.1	83	16	30	37
(Tanaka <i>et al.</i> , 2015) [HOPEFUL-2]	NI	1	ADA continuação	106	1.3 ± 0.4 anos	56.1 ± 13.5	84.8	CRP 2.2 ± 0.9	41	9	6	26
			ADA descontinuação	114	1.3 ± 0.4 anos	54.4 ± 11.7	83.3	CRP 2.1 ± 0.9	22	0	0	22

TABELA 6 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO ADALIMUMABE

(conclusão)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (anos)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Keystone et al., 2013) [DE019]	Multicêntrico (EUA e Canadá)	9	ADA 20mg SC semanal + MTX	165	NI	55.1 ± 9.6	75.7	CRP 3.3 ± 1.1	99	10		
			ADA 40mg SC q2w + MTX	158	NI	53.8 ± 11.3	72.2	CRP 3.3 ± 1.0	78	11	84	144
			Placebo + MTX	134	NI	53.8 ± 9.9	70.4	CRP 4.4 ± 1.4	78	8		
(Weinblatt et al., 2006) [ARMADA]	Multicêntrico (EUA e Canadá)	4	ADA 40mg SC q2w+ MTX	262	12.4 ± 9.5 anos	55 ± 11.8	76	CRP 5.8 ± 0.9	115	22	30	69

LEGENDA: NI: Não informado; AINE: Anti-inflamatório não esteroide; MTX: Metotrexato; ADA: Adalimumabe; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas; EV: Endovenoso; SC: Subcutâneo; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticas; DAS28: *Disease activity score 28-joint count*; ESR: *Erythrocyte sedimentation rate*; CRP: *C reactive protein*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

TABELA 7 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL

(continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Características dos pacientes					Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros	
(Furst, D. E.; <i>et al.</i> , 2015) [DOSEFLEX]	Multicêntrico (EUA, França e Canadá)	60	CZP 200mg q2w + MTX para CZP q2w + MTX	59	NI	53.4 ± 12.8	76.1	NI	4	0	2	2	
			CZP 400mg q4w + MTX para CZP q2w + MTX	55				NI	2	0	0	2	
			Placebo q2w + MTX para CZP q2w + MTX	54				NI	9	1	2	6	
(Keystone, E. <i>et al.</i> , 2014) [RAPID 1]	Multicêntrico	256	CZP completos	508	6.1 ± 4.1 anos	51.5 ± 11.4	83.1	ESR 7.0	225	81		144	
			CZP ITT	783	6.1 ± 4.3 anos	51.9 ± 11.7	83.0	ESR 6.9	350	245		105	
(Schiff, M. H. <i>et al.</i> , 2014)	NI	12	CZP SC 400mg nas semanas 0, 2 e 4, seguido por 200mg q2w + MMCDs	27	12 anos	56.1	NI	NI	0	0	0	0	
			Placebo + MMCDs para CZP	10	14 anos	59	NI	NI	1	0	1	0	

TABELA 7 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Smolen, J. S., Vollenhoven, R., et al., 2015) [RAPID 2]	Multicêntrico	232	Placebo completos para CZP 400mg q2w + MTX	17	3.5 anos	53.2 ± 6.0	82.4	ESR 7.1	132	NI	119	13
			CZP completos para CZP 400mg q2w + MTX	342	6.5 anos	51.6 ± 11.6	82.7	ESR 6.8				
			CZP 200mg q2w	81	5.74 ± 3.94 anos	51.8 ± 10.7	82.7	ESR 6.08	17	5	7	5
			CZP 200mg q2w	19	5.44 ± 3.78 anos	51.3 ± 13.7	84.2	ESR 5.12	3	1	1	1
(Tanaka et al., 2014b) [J-RAPID]	Multicêntrico (Japão)	52	CZP 200mg q2w	93	5.94 ± 4.18 anos	52.9 ± 11.0	81.7	ESR 3.22	6	1	2	3
			CZP 400mg q4w	92	6.00 ± 4.16 anos	54.1 ± 11.0	83.7	ESR 3.20	7	0	5	2

TABELA 7 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO CERTOLIZUMABE PEGOL

(conclusão)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Tanaka <i>et al.</i> , 2014a) [HIKARI]	Multicêntrico (Japão)	52	CZP 200mg q2w	110	5.78 ± 4.34 anos	55.4 ± 10.2	82.7	ESR 6.27 ± 0.96	22	9	5	8
			CZP 200mg q2w	12	5.80 ± 4.02 anos	59.3 ± 6.5	58.3	ESR 6.16 ± 1.02	1	0	1	0
			CZP 200mg q2w	43	5.71 ± 3.89 anos	54.6 ± 9.7	65.1	ESR 6.03 ± 0.88	6	2	2	2
			CZP 400mg q4w	43	4.74 ± 3.89 anos	55.9 ± 10.7	65.1	ESR 6.17 ± 0.90	6	1	4	1
(Weinblatt <i>et al.</i> , 2015) [REALISTIC]	Multicêntrico (EUA, Canadá e Europa)	28	CZP para CZP	771	8.5 ± 8.7 anos	55.3 ± 12.3	77.9	ESR 6.4 ± 0.9	125	36	29	60
			Placebo para CZP	184	8.9 ± 9.0 anos	53.7 ± 12.7	79.3	ESR 6.4 ± 0.8	21	9	4	8

LEGENDA: NI: Não informado; MTX: Metotrexato; CZP: Certolizumabe pegol; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas; SC: Subcutâneo; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticas; DAS28: Disease activity score 28-joint count; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; ITT: Intention to treat; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

TABELA 8 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE

(continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (anos)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Machado <i>et al.</i> , 2016)	Multicêntrico (América Latina)	2	ETN 50mg 1x/semana + MTX	260	7.8 ± 6.9 anos	48.4 ± 11.8	87.3	ESR 6.6 ± 0.8	41	2	19	20
			SSZ ou HCQ + MTX	126	9.0 ± 7.7 anos	48.4 ± 11.2	91.3	ESR 6.7 ± 0.8	13	0	4	9
(Raffaener <i>et al.</i> , 2015)	Unicêntrico (Itália)	3	ETN 25mg 1x/semana (grupo A)	159	14.3 ± 9 anos	55.7 ±13.5	84.9	NI	15	7	6	2
			ETN 25mg 2x/semana (grupo B)	164	13.4 ± 5.9 anos	55.6 ±12.8	80.5	NI	NI	NI	NI	NI
(Klareskog, Gaubitsz, <i>et</i> <i>al.</i> , 2006) [Enbrel ERA]	Multicêntrico (Europa)	3	ETN 25mg SC 2x/semana	549	7.4 anos	53	79	NI	186	58	73	65
(Genovese <i>et al.</i> , 2002) [Enbrel ERA]	NI	1	MTX + Placebo	169	12 meses	49	75	NI	40	15	5	20
			ETN 10mg SC 2x/semana + Placebo	166	11 meses	50	75	NI	35	18	2	15
			ETN 25mg SC 2x/semana + Placebo	177	12 meses	50	74	NI	23	6	5	12
(Moreland <i>et al.</i> , 2006)	NI	7	ETN 25mg 2x/semana	581	12 anos	52	80	NI	237	42	73	122

TABELA 8 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO ETANERCEPTE

(conclusão)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (anos)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Kremer <i>et al.</i> , 2003)	NI	3	ETN 25mg SC 2x/semana + MTX	79	14 ± 12 anos	49 ± 50 anos	87	NI	14	3	2	9
(Rubbert-Roth <i>et al.</i> , 2017) [RACAT]	Multicêntrico (Canadá)	1.5	Terapia tripla ETN + MTX	145 144	6.1 ± 7.8 anos 5.9 ± 8.2 anos	59 ± 12.5 56.3 ± 13.3	39.3 47.2	3.8 ± 1.4 3.5 ± 1.3	32 53	NI NI	NI NI	NI NI

LEGENDA: NI: Não informado; MTX: Metotrexato; ETN: Etanercept; SC: Subcutâneo; DAS28: Disease activity score 28-joint count; ESR: *Erythrocyte sedimentation rate*; SSZ: Sulfassalazina; HCQ: Hidroxicloroquina; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

TABELA 9 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO GOLIMUMABE

(continua)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS2 8 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Bingham <i>et al.</i> , 2015) [GO-FURTHER]	Multicêntrico (América Latina, Europa, América do Norte e Países do Pacífico Asiático)	100	Placebo para GOL 2mg/kg EV + MTX semana 16 para não respondedores e 24 para respondedores	184	7.0 ± 7.24 anos	51.4 ± 11.26	79.7	NI	24	3	8	13
			Continuação GOL 2mg/kg EV + MTX	366	6.9 ± 7.0 anos	51.9 ± 12.55	82.5	NI	40	5	18	17
(Weinblatt <i>et al.</i> , 2014) [GO-FURTHER]	Multicêntrico (América Latina, Europa, América do Norte e Países do Pacífico Asiático)	52	Placebo + MTX para não respondedores iniciaram GOL na semana 16 e respondedores na semana 24	197	7.0 ± 7.24 anos	51.4 ± 11.26	79.7	CRP 5.9 ± 0.93	13	2	4	7
			GOL 2 mg/kg EV + MTX	395	6.9 ± 7.0 anos	51.9 ± 12.55	82.5	CRP 6.0 ± 0.82	29	2	14	13
(Emery <i>et al.</i> , 2016) [GO-BEFORE]	NI	252	Placebo + MTX	160	2.9 anos	NI	NI	NI	50	5	21	24
			GOL 100mg + Placebo	159	4.1 anos	NI	NI	NI	56	6	32	18
			GOL 50mg + MTX	159	3.5 anos	NI	NI	NI	49	5	24	20
			GOL 100mg + MTX	159	3.6 anos	NI	NI	NI	60	7	34	19



TABELA 9 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO GOLIMUMABE

(continuação)

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS2 8 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Keystone <i>et al.</i> , 2016) [GO-FORWARD]	Multicêntrico (Argentina, Austrália, Canadá, Chile, Alemanha, Hungria, México, Nova Zelândia, Polônia, Coreia do Sul, Taiwan e EUA)	268	Placebo + MTX	133	NI	NI	NI	NI	43	4	23	16
			GOL 100mg + Placebo	133	NI	NI	NI	NI	41	11	18	12
			GOL 50mg + MTX	89	NI	NI	NI	NI	17	4	9	4
			GOL 100mg + MTX	89	NI	NI	NI	NI	30	6	14	10
(Smolen, J. S., Kay, J., <i>et al.</i> , 2015) [GO-AFTER]	Multicêntrico (Áustria, Austrália, Canadá, Finlândia, Alemanha, Germany, Holanda, Nova Zelândia, Espanha, Reino Unido e EUA)	268	GOL 50mg	98	NI	NI	NI	NI	276	107	86	69
			GOL 50mg e 100mg	195	NI	NI	NI	NI				
			GOL 100mg	138	NI	NI	NI	NI				

TABELA 9 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO GOLIMUMABE

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			(conclusão)
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS2 8 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	
(Tanaka <i>et al.</i> , 2016) [GO-FORTH]	Japão	156	Placebo + MTX (semana 24 troca para GOL 50mg + MTX)	84	8.7 anos	51.1 ± 11.6	83.0	ESR 5.6 ± 0.99	18	6	8	4
			GOL 50mg + MTX	81	8.8 anos	50.4 ± 9.9	84.9	ESR 5.5 ± 1.18	22	3	15	4
			GOL 100mg + MTX	80	8.1 anos	50.0 ± 12.2	89.7	ESR 5.5 ± 0.97	14	2	10	2

LEGENDA: NI: Não informado; MTX: Metotrexato; GOL: Golimumabe; EV: Endovenoso; DAS28: *Disease activity score 28-joint count*; ESR: *Erythrocyte sedimentation rate*; CRP: *C reactive protein*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

TABELA 10 - DADOS DAS LONG TERM EXTENSION DE ECR COM O MEDICAMENTO INFLIXIMABE

Autor, ano [Nome ECR]	Local	Duração (semanas)	Grupos	N	Características dos pacientes				Descontinuações			
					Duração da AR Média ± SD	Idade Média ± SD (anos)	Mulheres (%)	DAS28 basal Média ± SD	Total	Falta de eficácia	Efeitos adversos	Outros
(Abe <i>et al.</i> , 2006)	Multicêntrico (Japão)	36	IFX 3 mg/kg EV q8w	129	NI	NI	NI	NI	39	14	19	6
(Maini <i>et al.</i> , 2004) [ATTRACT]	Multicêntrico (America do Norte e Europa)	104	IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q4w + MTX	57	NI	53	78	NI	10	NI	NI	2
			IFX 10mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q4w + MTX	55					6	NI	NI	1
			IFX 3mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	55					8	NI	NI	3
			IFX 10mg/kg EV nas semanas 0, 2, 6 e q8w + MTX	64					5	NI	NI	1
			Placebo + MTX	28					14	NI	NI	4

LEGENDA: NI: Não informado; MTX: Metotrexato; IFX: Infliximabe; q4w: a cada 4 semanas; q8w: a cada 8 semanas; EV: Endovenoso; DAS28: Disease activity score 28-joint count; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; AR: Artrite Reumatoide; SD: Desvio padrão; N: Número de participantes.

FONTE: O autor (2019).

## ANEXO 1 – JADAD

QUADRO 11 - ESCALA DE JADAD

Randomized?	+1 0
Double blind?	+1 0
Withdrawals and dropouts?	+1 0
Randomization method described?	+1 0 -1
Blinding method described?	+1 0 -1

FONTE: (Jadad *et al.*, 1996).

## ANEXO 2 – RISCO DE VIÉS DA COCHRANE

QUADRO 12 - RISCO DE VIÉS DA COCHRANE

Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool			
	Low risk	High risk	Unclear risk
Random Sequence Generation			
Allocation concealment.			
Blinding of participants and personnel			
Blinding of outcome assessment			
Incomplete outcome data			
Selective reporting			
Other sources of bias			

FONTE: (Carvalho *et al.*, 2013).